

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 405/06

B1

⑱ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 D 413/14

A 61 K 31/415

A 01 N 9/22

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 28 04 096 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 28 04 096

⑫

Aktenzeichen:

P 28 04 096.2

⑬

Anmeldetag:

31. 1. 78

⑭

Offenlegungstag:

3. 8. 78

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

31. 1. 77 V.St.v.Amerika 764263 21. 11. 77 V.St.v.Amerika 853728

⑤④

Bezeichnung:

-(1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazole und -1H-1,2,4-triazole und deren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung bei der Bekämpfung pathogener Pilze und Bakterien

⑦①

Anmelder:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (Belgien)

⑦④

Vertreter:

Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat.; Vossius, D., Dipl.-Chem.; Hiltl, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Tauchner, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Heunemann, D., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦⑦

Erfinder:

Heeres, Jan, Vosselaar; Backx, Leo J.J., Arendonk; Mostmans, Joseph H., Antwerpen (Belgien)

DE 28 04 096 A 1

2804096

SIEBERTSTRASSE 4 · 8000 MÜNCHEN 86 · PHONE: (089) 474078
CABLE: BENZOLPATENT MÜNCHEN · TELEX 5-29 453 VOPAT D

u.Z.: M 516 (H1/ko)
Case: JAB 232

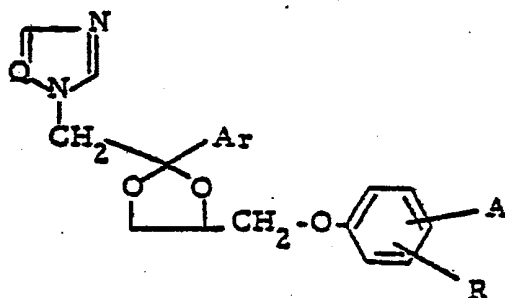
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Beerse, Belgien

" 1-(1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazole und -1H-1,2,4-
triazole und deren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung
und ihre Verwendung bei der Bekämpfung pathogener Pilze
und Bakterien "

Prioritäten: 31. Januar 1977, V.St.A., Nr. 764 263
21. November 1977, V.St.A., Nr. 853 728

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 1-(1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazole und -1H-1,2,4-
triazole der allgemeinen Formel I



(I)

und ihre Salze mit Säuren sowie ihre Stereoisomeren, wobei be-
deuten
Q ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

809831/0884

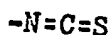
ORIGINAL INSPECTED

2804096

1 Ar eine gegebenenfalls bis zu 3 Substituenten tragende Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sind und ein Halogenatom, einen Niederalkyl- oder Niederalkyloxyrest darstellen,

5 A entweder

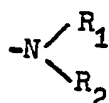
a) eine Isothiocyanatgruppe der Formel (a)



(a)

oder

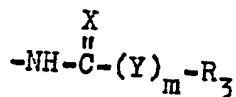
10 b) einen Aminorest der allgemeinen Formel (b)



(b)

in der R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen Niederalkylrest darstellen, oder

15 c) einen Rest der allgemeinen Formel (c)

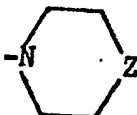


(c)

20 in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Y ein Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe, m die Zahl 0 oder 1 und R_3 ein Wasserstoffatom, einen Niederalkyl- oder Mono- oder Dihalogenniederalkylrest oder eine gegebenenfalls bis zu 2 Substituenten tragende Phenylgruppe darstellen, wobei

25 die Substituenten an der Phenylgruppe gleich oder verschieden sind und jeweils ein Halogenatom, einen Niederalkyl- oder Niederalkyloxyrest bedeuten, mit der Maßgabe, daß für den Fall, daß X ein Schwefelatom darstellt, Y eine NH-Gruppe und m die Zahl 1 bedeuten, und für den Fall, daß Y ein Sauerstoffatom und m die Zahl 1 darstellen, R_3 kein Wasserstoffatom bedeutet, oder

30 d) einen Rest der allgemeinen Formel (d)



(d)

35 in der Z eine direkte Bindung, ein Sauerstoffatom, eine

2804096

- 1 Methylengruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel
 =N-R₄ darstellt, wobei R₄ ein Wasserstoffatom, einen Nie-
 deralkyl-, Hydroxyniederalkyl-, Niederalkyloxynieder-
 5 alkyl-, Niederalkanoyl-, Niederalkylsulfonyl-, Niederalkyl-
 oxycarbonyl-, Niederalkyloxycarbonylmethyl-, Mono- und
 Diniederalkylaminocarbonyl-, Niederalkylaminocarbonyl-
 methyl-, Niederalkylaminothioxomethyl- oder Niederalkyl-
 thiothioxomethylrest oder einen Phenylmethylsulfonyl-,
 Phenoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylmethyl-,
 10 Phenyl-, Phenylmethyl- oder eine gegebenenfalls bis zu
 2 Substituenten tragende Benzoylgruppe bedeuten, wobei
 die Substituenten an der Benzoylgruppe gleich oder ver-
 schieden sind und ein Halogenatom, einen Niederalkyl-
 oder Niederalkyloxyrest darstellen, und
 15 R ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe,

wobei A eine Aminogruppe darstellt, wenn R eine Nitrogruppe be-
 deutet.

- 20 2. 1-Acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin.
3. 4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-morpholin.
- 25 4. N-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-formamid.
5. 4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-N-methyl-1-piperazincarbox-
 30 amid.
6. 4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarbonsäure-
 35 ethylester.

809831/0964

2804096

7. 4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarbonsäuremethylester.

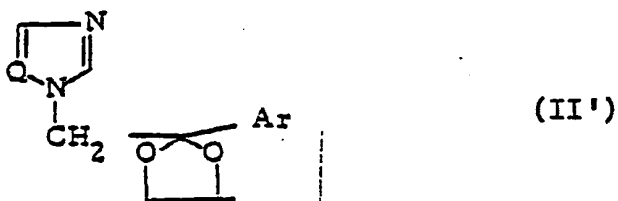
8. cis-1-Acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

(a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



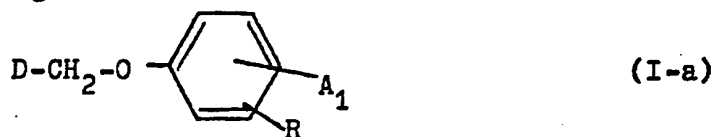
in der D den Rest der allgemeinen Formel II'



in der Q und Ar die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und W einen reaktionsfähigen Esterrest darstellen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



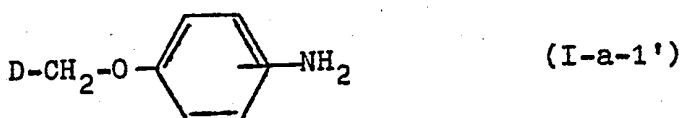
umsetzt, in der A₁ einen Rest der allgemeinen Formel (b), einen Rest der allgemeinen Formel (c) (wobei R₁ kein Wasserstoffatom bedeutet, falls m die Zahl 1 darstellt) oder einen Rest der allgemeinen Formel (d) bedeutet, in der R₄ keinen Hydroxyniederalkylrest darstellt, und R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und hierbei eine Verbindung der allgemeinen Formel I-a



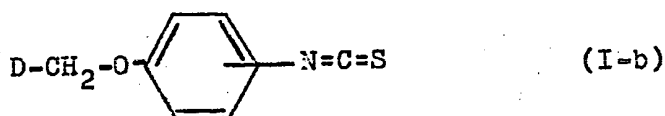
herstellt oder

(b) eine Verbindung der allgemeinen Formel I-a-1'

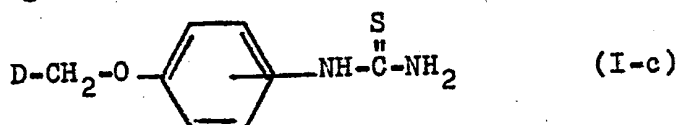
809831/0964



in der D die vorstehende Bedeutung hat, in an sich bekannter Weise in das entsprechende Isothiocyanat der allgemeinen Formel I-b

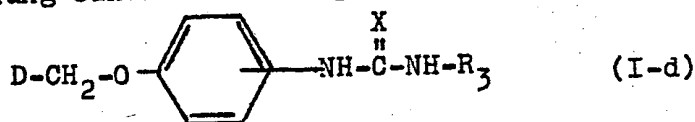


überführt, in der D die vorstehende Bedeutung hat, oder
(c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I-c



in der D die vorstehende Bedeutung hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel I-b in einem Lösungsmittel mit Ammoniumhydroxid umgesetzt, oder

(d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I-d

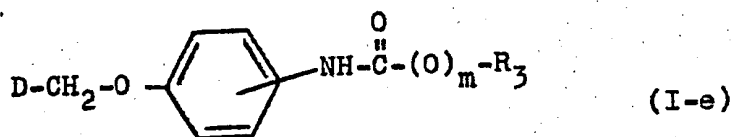


in der D, X und R₃ die vorstehende Bedeutung haben, wobei X ein Sauerstoffatom darstellt, wenn R₃ ein Wasserstoffatom bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel I-a-1' in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



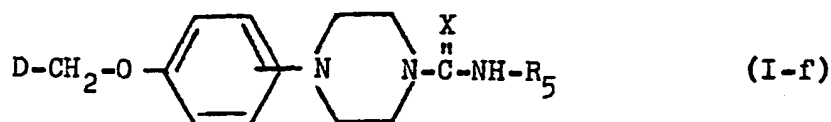
erhitzt, in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt und R₃ die vorstehende Bedeutung hat, oder

30 (e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I-e

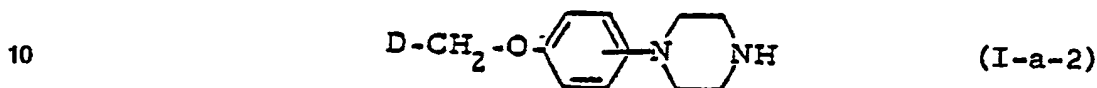


in der D, m und R₃ die vorstehende Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel I-a-1' mit einem Acylie-

- 1 rungsmittel behandelt, oder
(f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I-f



in der R_5 ein Wasserstoffatom und einen Niederalkylrest darstellt und D und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel I-a-2

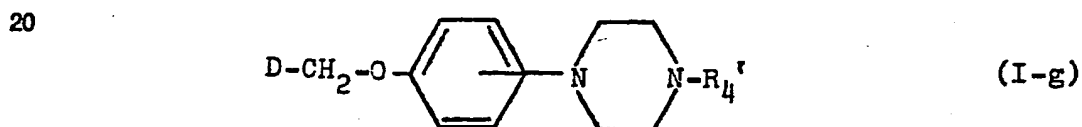


in der D die vorstehende Bedeutung hat, in einem Lösungsmittel mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



- 15 erhitzt, in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß X ein Sauerstoffatom darstellt, wenn R_5 ein Wasserstoffatom bedeutet, und im übrigen R_5 die vorstehende Bedeutung hat, oder

- (g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I-g



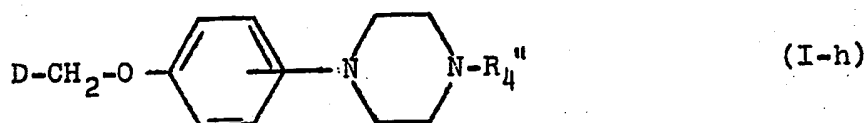
- 25 in der R_4' einen Niederalkyl-, Hydroxyniederalkyl-, Niederalkyloxycarbonylmethyl-, Aminocarbonylmethyl-, Niederalkylaminocarbonylmethyl- oder Phenylmethylrest darstellt und D die vorstehende Bedeutung hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel I-a-2 in an sich bekannter Weise mit einem reaktionsfähigen Ester der allgemeinen Formel $W-R_4'$ alkyliert, in der W und R_4' die vorstehende Bedeutung haben, oder

- 30 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I-g, in der R_4' eine Hydroxyethylgruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel I-a-2 mit Ethylenoxid umsetzt oder

- 35 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I-g, in der R_4' einen primären oder sekundären Niederalkyl-

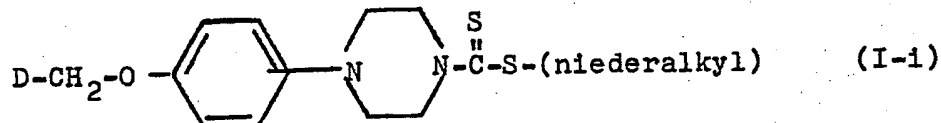
- 1 rest oder eine Phenylmethylgruppe bedeutet, eine Verbindung
der allgemeinen Formel I-a-2 in Anwesenheit eines Katalysa-
tors und einer Base mit einem entsprechenden Aldehyd oder
Keton reduktiv aminierte oder
5 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I-g,
in der R_4' einen Niederalkylaminocarbonylmethylrest bedeu-
tet, eine Verbindung der allgemeinen Formel I-g, in der R_4'
einen Niederalkyloxycarbonylmethylrest darstellt, in an-
sich bekannter Weise mit einem entsprechenden Niederalkan-
amin umgesetzt oder

- 10 (h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I-h



- 15 in der D die vorstehende Bedeutung hat und R_4'' einen Nie-
deralkanoyl-, Niederalkylsulfonyl-, Phenylmethylsulfonyl-,
Niederalkyloxycarbonyl-, Phenoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-
oder Mono- oder Diniederalkylaminocarbonylrest oder eine
gegebenenfalls substituierte Benzoylgruppe darstellt, eine
20 Verbindung der allgemeinen Formel I-a-2 mit einem Acylier-
ungsmittel behandelt oder

- (i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I-i



- 25 in der D die vorstehende Bedeutung hat, eine Verbindung der
allgemeinen Formel I-a-2 in einem Lösungsmittel mit Schwe-
felkohlenstoff und einem entsprechenden Alkylierungsmittel
behandelt oder

- 30 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,
in der A die allgemeine Formel (d) bedeutet, in der Z
einen Rest der allgemeinen Formel $=N-R_4$ darstellt und R_4
einen Niederalkyloxyniederalkylrest bedeutet, die entspre-
chende hydroxyniederalkylsubstituierte Verbindung in an-
sich bekannter Weise entsprechend der vorgenannten Herstel-
35 lung von Verbindungen der allgemeinen Formel I-a aus den

1 Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III alkyliert

und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit einer Säure in ein Salz oder in ein anderes Stereoisomeres überführt.

5

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat mit 1-Acetyl-4-(4-hydroxyphenyl)-piperazin umsetzt.

10

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat mit 4-(4-Morpholinyl)-phenol umsetzt.

15

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-benzamid mit Ameisensäure umsetzt.

20

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin mit Isocyanatomethan umsetzt.

25

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin mit Ethylcarbonochloridat umsetzt.

30

15. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin mit Methylcarbonochloridat umsetzt.

35

16. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-

1 imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethanmethansulfonat mit
1-Acetyl-4-(4-hydroxyphenyl)-piperazin umgesetzt.

17. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I bei
5 der Bekämpfung pathogener Pilze und Bakterien.

10

15

20

25

30

35

1

10

5 u.Z.: M 516
Case: JAB 232

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Beerse, Belgien

10

15 " 1-(1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazole und -1H-1,2,4-
triazole und deren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung
und ihre Verwendung bei der Bekämpfung pathogener Pilze
und Bakterien "

20 Die Erfindung betrifft den in den Ansprüchen gekennzeichneten
Gegenstand.

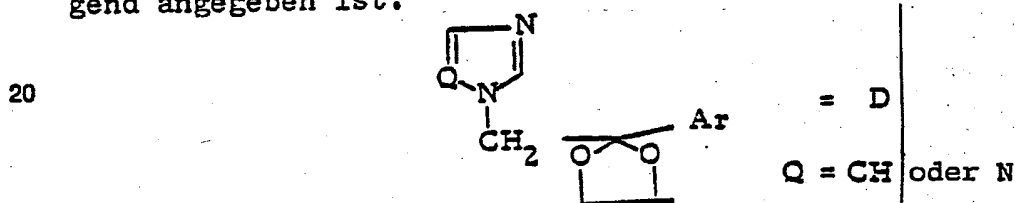
In den US-PSen 3 575 999 und 3 936 470 und in der BE-PS 835 579
sind 1-(1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazole und -1H-1,2,4-
25 triazole mit zur Bekämpfung von Pilzen und Bakterien geeigne-
ten Eigenschaften beschrieben. Von diesen Verbindungen unterscheiden
sich die erfindungsgemäßen Verbindungen wesentlich durch die Art des Sub-
stituentens in der 4-Stellung der Dioxolangruppe.

30 In diesem Zusammenhang ist unter dem Ausdruck "Niederalkylrest"
ein unverzweigter oder verzweigter Kohlenwasserstoffrest mit
1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie die Methyl-, Ethyl-, 1-Methyl-
ethyl-, 1,1'-Dimethylethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl- und
Hexylgruppe, unter dem Ausdruck "Niederalkanoylrest" ein un-
35 verzweigter oder verzweigter Alkanoylrest mit 1 bis 6 Kohlen-
stoffatomen, wie die Formyl-, Acetyl-, Propanoyl-, 2-Methyl-

1 propanoyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- und Hexanoylgruppe, und unter dem Ausdruck "Halogenatom" ein Halogenatom mit einem Atomgewicht von unter 127, wie das Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatom, zu verstehen.

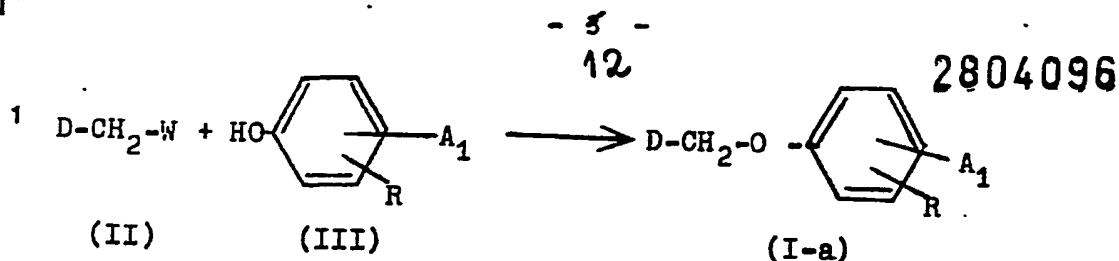
5 Von den Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche bevorzugt, für die in dieser Formel Q eine Methingruppe und R ein Wasserstoffatom bedeuten. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen, für die in der genannten Formel Ar einen Mono- oder Di-
10 halogenphenylrest, vorzugsweise die 2,4-Dichlorphenylgruppe, bedeutet.

Um die Struktur der Verbindungen der allgemeinen Formel I von gewissen Ausgangsstoffen und von Zwischenprodukten einfacher
15 darstellen zu können, wird nachfolgend der 2-Ar-2-(1H-Imidazol-1-ylmethyl-1,3-dioxolan-4-yl- oder -1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylrest mit D bezeichnet, wie nachfolgend angegeben ist.



25 In der vorstehend für D angegebenen allgemeinen Formel hat Ar die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A einen Rest der allgemeinen Formel (b), einen Rest der allgemeinen Formel (c) (in der R_3 kein Wasserstoffatom darstellt, falls m die Zahl 1
30 bedeutet) oder einen Rest der allgemeinen Formel (d) bedeutet, in der R_4 keinen Hydroxyniederalkylrest darstellt, können gemäß nachfolgender Formelgleichung durch Umsetzen eines reaktionsfähigen Esters der allgemeinen Formel II mit einem entsprechend substituierten Phenol der allgemeinen Formel III hergestellt
35 gestellt werden.



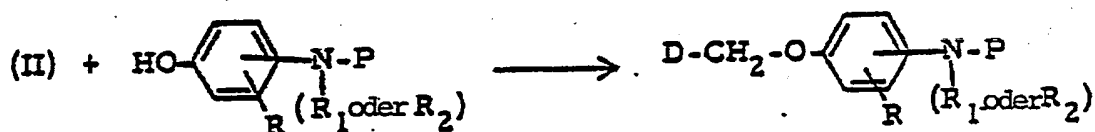
In der vorstehenden Formelgleichung ist der in der allgemeinen Formel I genannte Rest A durch A₁ ersetzt.

In der vorstehenden allgemeinen Formel II bedeutet W einen reaktionsfähigen Esterrest, wie ein Halogenatom, eine Methylsulfonyloxy- oder 4-Methylphenylsulfonyloxygruppe.

Die vorgenannte Umsetzung kann in üblicher Weise gemäß bekannten Verfahren zur O-Alkylierung erfolgen, beispielsweise durch gemeinsames Rühren der Reaktionspartner bei etwas erhöhter Temperatur in Anwesenheit einer geeigneten Base und in einem entsprechenden inerten organischen Lösungsmittel, wie in 4-Methyl-2-pentanon, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und Dimethylsulfoxid. Als Lösungsmittel können auch Gemische der genannten Lösungsmittel mit beispielsweise aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzol und Methylbenzol, eingesetzt werden. Entsprechende Basen sind beispielsweise Alkalimetall- und Erdalkalimetallcarbonate, -hydrogencarbonate und -hydride, wie Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat und Natriumhydrid.

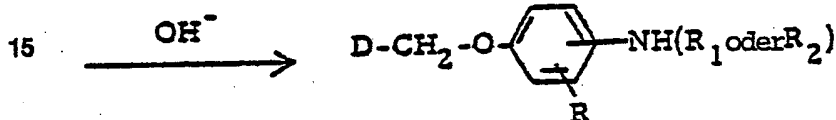
Falls in der vorgenannten Formel I-a der Rest A₁ einen Aminorest der allgemeinen Formel (b) bedeutet, in der mindestens einer der Reste R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom darstellt (vgl. nachfolgende Formel I-a-1) oder eine unsubstituierte 1-Piperazinylgruppe (vgl. nachfolgende Formel I-a-2), ist es zweckmäßig, in der vorgenannten Umsetzung ein Phenol der allgemeinen Formel III einzusetzen, in der die Amino- bzw. Piperazinylgruppe durch eine entsprechende Schutzgruppe P geschützt ist (vgl. nachfolgende Formeln III-a und III-b). Dadurch wird eine N-Alkylierung vermieden. Aus den erhaltenen Verbindungen (vgl.

- 1 nachfolgende Formeln I-a-3 und I-a-4) kann die Schutzgruppe P in üblicher Weise abgespalten werden. Geeignete Schutzgruppen sind beispielsweise Niederalkanoyl- und Niederalkyloxycarbonylreste, die durch alkalische Hydrolyse leicht abgespalten werden können.

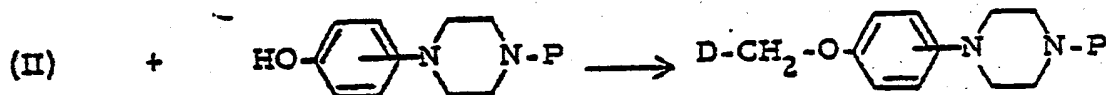


(III-a)

(I-a-3)

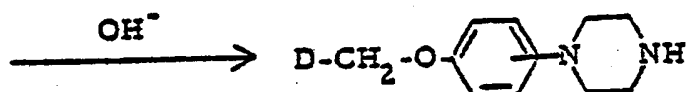


(I-a-1)



(III-b)

(I-a-4)

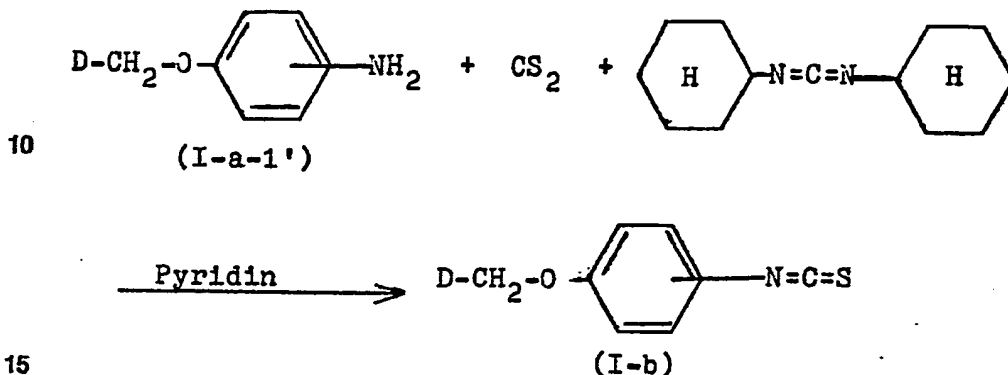


(I-a-2)

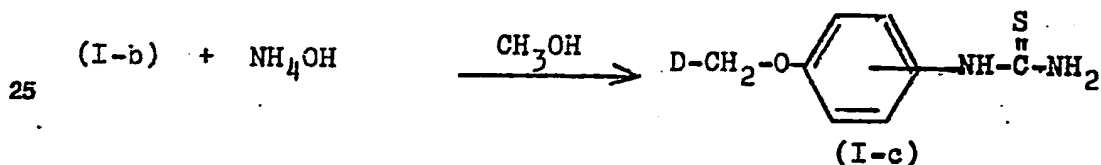
- Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Isocyan-
gruppe (Rest der allgemeinen Formel (a)) bedeutet (vgl. nach-
35 folgende Formel I-b), können leicht aus Verbindungen der allge-
meinen Formel I-a-1 hergestellt werden, in der R_1 oder R_2 und R

2804096

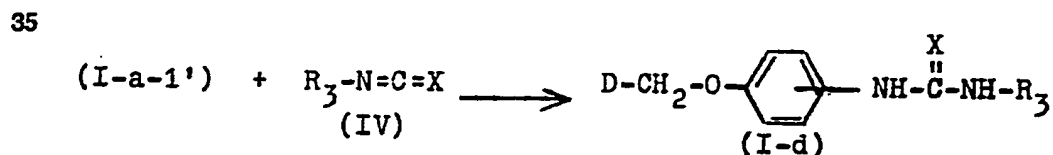
- 1 ein Wasserstoffatom bedeuten (vgl. nachfolgende Formel I-a-1').
 Dabei wird in üblicher Weise wie bei der Herstellung von Iso-
 thiocyanaten aus Aminen vorgegangen. Beispielsweise wird eine
 Verbindung der allgemeinen Formel I-a-1' mit Schwefelkohlenstoff
 5 in Pyridin in Anwesenheit von N,N'-Methantetraylbis-Cyclo-
 hexanamin⁷ umgesetzt.



- Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Amino-
 thiocarbonylaminogruppe (Rest der allgemeinen Formel (c), in
 der X ein Schwefelatom, Y eine NH-Gruppe, m die Zahl 1 und R₃
 ein Wasserstoffatom bedeuten) können durch Umsetzen der ent-
 20 sprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I-b mit Ammonium-
 hydroxid in einem Lösungsmittel, wie in einem Niederalkanol,
 beispielsweise in Methanol oder Ethanol, hergestellt werden.



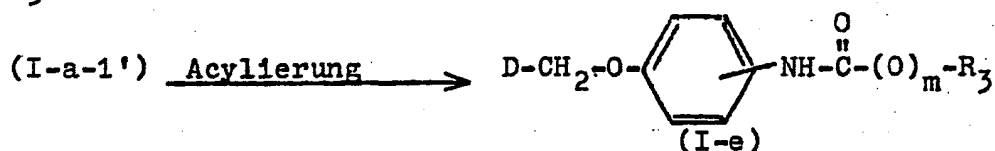
- Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A einen Rest
 der allgemeinen Formel (c) bedeutet, in der Y eine NH-Gruppe
 und m die Zahl 1 bedeuten, sowie, falls R₃ ein Wasserstoff-
 30 atom darstellt, X ein Sauerstoffatom bedeutet, können auf ein-
 fache Weise durch Umsetzen eines entsprechenden Amins der
 allgemeinen Formel I-a-1' mit einem entsprechenden Isocyanat
 oder Isothiocyanat der allgemeinen Formel IV hergestellt wer-
 den.



- 1 Die vorstehende Umsetzung kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch gemeinsames Rühren der Reaktionspartner, vorzugsweise unter gleichzeitigem Erhitzen, in einem inerten Lösungsmittel, wie 1,4-Dioxan. Falls R_3 ein Wasserstoffatom und
- 5 damit die Verbindung der allgemeinen Formel IV Cyansäure oder Isocyansäure bedeuten, ist es zweckmäßig, ein entsprechendes Alkalimetallcyanat in wäßriger Lösung einzusetzen und nachfolgend die freie Säure durch Behandeln mit einer entsprechenden Säure, wie Essigsäure, freizusetzen.

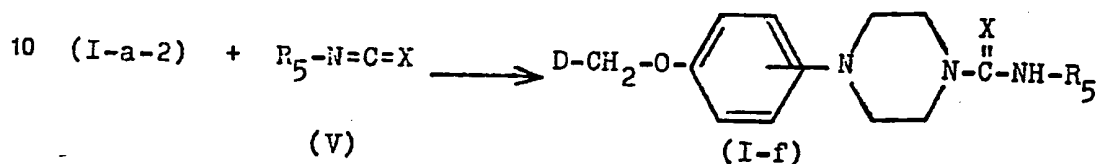
10

- Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A einen Rest der allgemeinen Formel (c) bedeutet, in der X und Y jeweils ein Sauerstoffatom sowie R_3 und m die vorstehende Bedeutung haben, können durch Acylieren eines entsprechenden Amins der allgemeinen Formel I-a-1' mit einem entsprechenden Acylierungsmittel
- 15 gemäß üblichen Verfahrensweisen zur N-Acylierung hergestellt werden. Geeignete Acylierungsmittel zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I-e, in der m die Zahl 0 bedeutet, sind Acylhalogenide und -anhydride, abgeleitet von der
- 20 Säure $R_3\text{COOH}$, sowie die Säure selbst, wobei die letztere für die Formylierung bevorzugt ist. Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I-e, in der m die Zahl 1 bedeutet, können entsprechende Kohlensäurehalogenide (Carbonohalide), vorzugsweise Kohlensäurechloride (Carbonochloride), und Di-
- 25 R_3 -Carbonate eingesetzt werden.

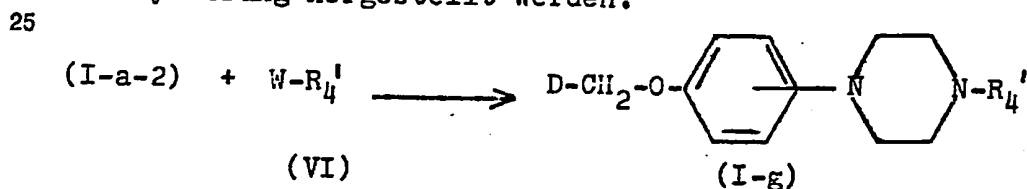


- 30 Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A einen Rest der allgemeinen Formel (d) bedeutet, in der Z einen Rest der allgemeinen Formel N- R_4 darstellt, wobei R_4 eine Aminocarbonylgruppe, einen Niederalkylaminocarbonyl- oder Niederalkylaminothiocarbonylrest bedeutet, sind in der nachfolgenden Formel-
- 35 gleichung mit der allgemeinen Formel I-f angegeben, in der R_5 ein Wasserstoffatom oder einen Niederalkylrest bedeutet.

- 1 Diese Verbindungen können aus einem Piperazinderivat der allgemeinen Formel I-a-2 durch Umsetzen mit einem entsprechenden Isocyanat oder Isothiocyanat der allgemeinen Formel V, in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, hergestellt werden, wobei X ein Sauerstoffatom darstellt, wenn R₅ ein Wasserstoffatom bedeutet. Die Verfahrensweise entspricht der vorgenannten Herstellungsweise von Verbindungen der allgemeinen Formel I-d aus Verbindungen der allgemeinen Formel I-a-1' und IV.



- 15 Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A einen Rest der allgemeinen Formel (d) bedeutet, in der Z einen Rest der allgemeinen Formel N-R₄ darstellt und R₄ einen Niederalkyl-, Hydroxyniederalkyl-, Niederalkyloxycarbonylmethyl-, Aminocarbonylmethyl-, Niederalkylaminocarbonylmethyl- oder Phenylmethylrest bedeutet (R₄ ist in der nachfolgenden Formel durch R₄' ersetzt), können durch Alkylieren einer Verbindung der allgemeinen Formel I-a-2 mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Ester der allgemeinen Formel VI, in der W und R₄' die vorstehende Bedeutung haben, gemäß der üblichen Verfahrensweise zur N-Alkylierung hergestellt werden.



- 30 Wenn R₄' in der allgemeinen Formel I-g einen Hydroxyethylrest bedeutet, können diese Verbindungen auch durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel I-a-2 mit Ethylenoxid, beispielsweise durch Hindurchleiten des letzteren durch eine heiße Lösung der Verbindung der allgemeinen Formel I-a-2 in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol, beispielsweise Methanol, Ethanol oder 2-Propanol, her-

1 gestellt werden.

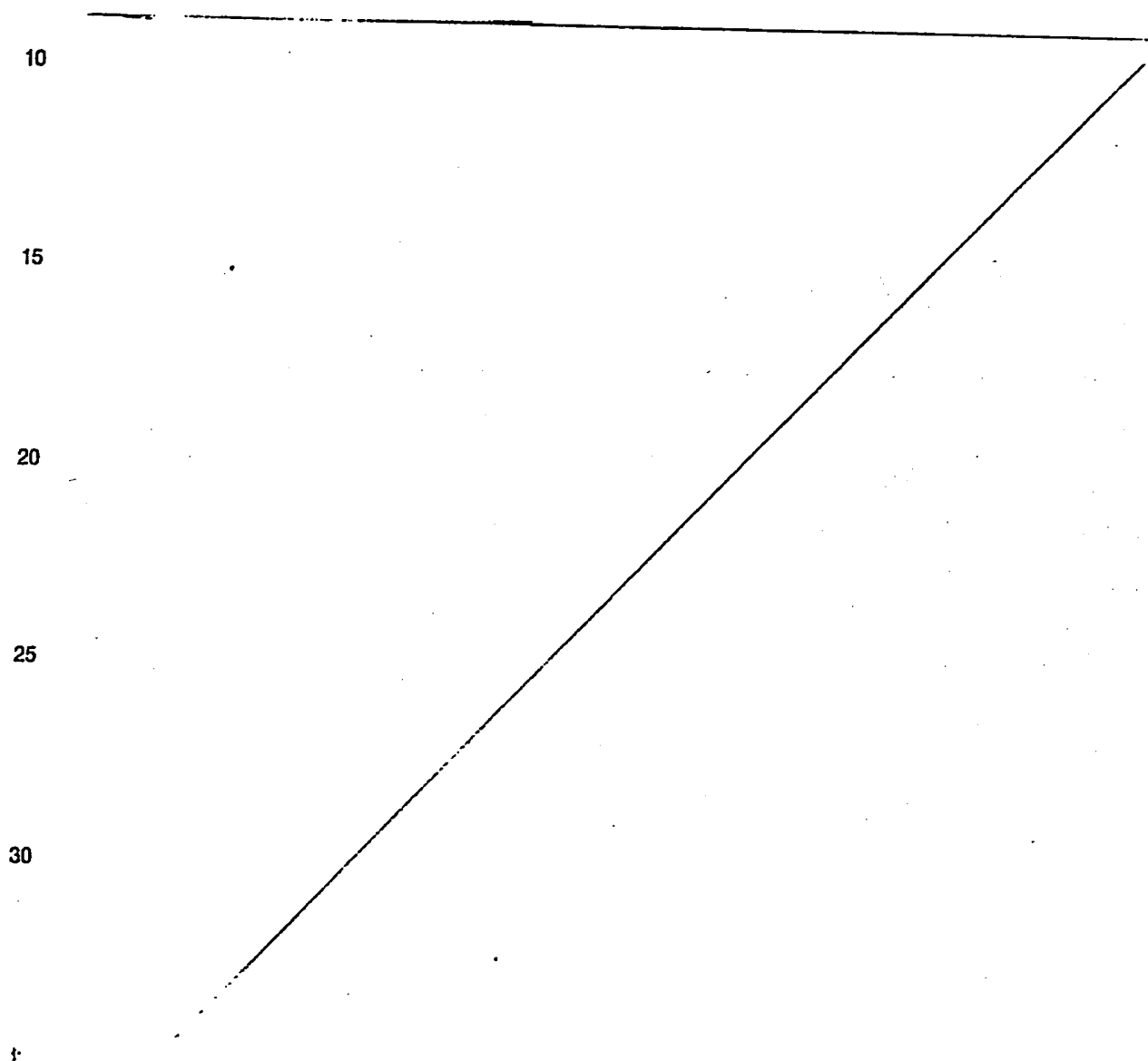
Wenn R_4' in der allgemeinen Formel I-g einen primären oder sekundären Niederalkylrest oder eine Phenylmethylgruppe bedeutet, können diese Verbindungen auch durch reduktive Aminierung aus einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I-a-2 und einem geeigneten Aldehyd oder Keton hergestellt werden. Beispielsweise wird ein Gemisch der Reaktionspartner in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol, beispielsweise Methanol oder Ethanol, in Anwesenheit eines Katalysators, wie Palladium-auf-Holzkohle und einer entsprechenden Base, wie Natriumacetat, mit Wasserstoff behandelt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I-g, in der R_4' einen (Niederalkyl)-Amincarbonylmethylrest bedeutet, können auch aus den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I-g erhalten werden, in der R_4' eine Niederalkyloxycarbonylmethylgruppe darstellt, durch Umsetzen der letztgenannten Verbindungen mit einem entsprechenden Niederalkylamin gemäß üblichen Verfahren zur Herstellung von Amiden aus Estern.

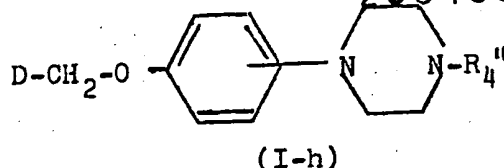
20

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A einen Rest der allgemeinen Formel (d) bedeutet, in der Z den Rest der allgemeinen Formel NR_4 darstellt und R_4 einen Niederalkanoyl-, Niederalkylsulfonyl-, Phenylmethylsulfonyl-, Niederalkyloxycarbonyl-, Phenoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl- oder Mono- oder Diniederalkylaminocarbonylrest oder eine gegebenenfalls substituierte Benzoylgruppe bedeutet (R_4 ist in der nachfolgenden Formelgleichung als R_4'' angegeben), können auf einfache Weise durch Acylieren einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I-a-2 mit einem entsprechenden Acylierungsmittel gemäß üblichen Verfahren zur N-Acylierung hergestellt werden. Im allgemeinen wird diese Acylierung durch Umsetzen der Verbindung der allgemeinen Formel I-a-2 mit einem entsprechenden Acylhalogenid, das von der entsprechenden Carbon- oder Sulfonsäure abgeleitet ist, durchgeführt. Falls die ein-
35 führende Acylgruppe ein Niederalkylaminrest oder eine gege-

- 1 benenfalls substituierte Benzoylgruppe darstellt, erfolgt die Acylierung mit einem Anhydrid der entsprechenden Säure oder mit der Säure selbst, wobei die letztere bei der Formylierung bevorzugt ist. Stellt die einzuführende Acylgruppe einen Niederalkyloxycarbonylrest oder eine Phenoxycarbonylgruppe dar, kann als Acylierungsmittel auch ein entsprechendes Diniederalkyl- oder Diphenylcarbonat eingesetzt werden.



1 (I-a-2) Acylierung →



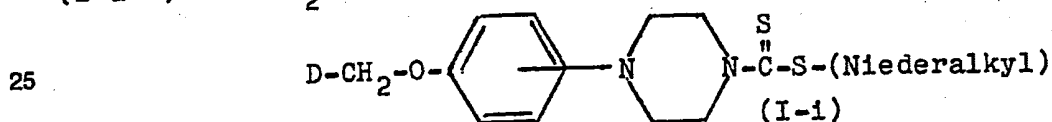
- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel I-h, in der R_4'' einen Niederalkanoylrest bedeutet, können gegebenenfalls mit einem entsprechenden Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid, zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I-g reduziert werden, in der R_4' einen am α -Kohlenstoffatom unverzweigten
- 10 Niederalkylrest bedeutet.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A einen Rest der allgemeinen Formel (d) bedeutet, in der Z einen Rest der allgemeinen Formel $N-R_4$ darstellt und R_4 einen (Niederalkylthio)-

15 thioxomethylrest bedeutet (vgl. nachfolgende allgemeine Formel I-1), können durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel I-a-2 mit Schwefelkohlenstoff und einem entsprechenden Alkylierungsmittel zum Einführen des Niederalkylrestes, z. B. mit einem Diniederalkylsulfat, in einem Lösungsmittel,

20 wie einem Gemisch aus einem niederen Alkanol, beispielsweise Methanol, und Wasser, hergestellt werden.

(I-a-2) + CS_2 + Alkylierungsmittel →



Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A einen Rest der allgemeinen Formel (d) bedeutet, in der Z einen Rest der allgemeinen Formel $N-R_4$ darstellt und R_4 einen Niederalkyloxyniederalkylrest bedeutet, können leicht aus der entsprechenden hydroxyniederalkylsubstituierten Verbindung durch Alkylieren der letzteren gemäß üblicher Verfahren zur O-Alkylierung hergestellt werden. Eine entsprechende Verfahrensweise ist vorstehend für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I-a aus

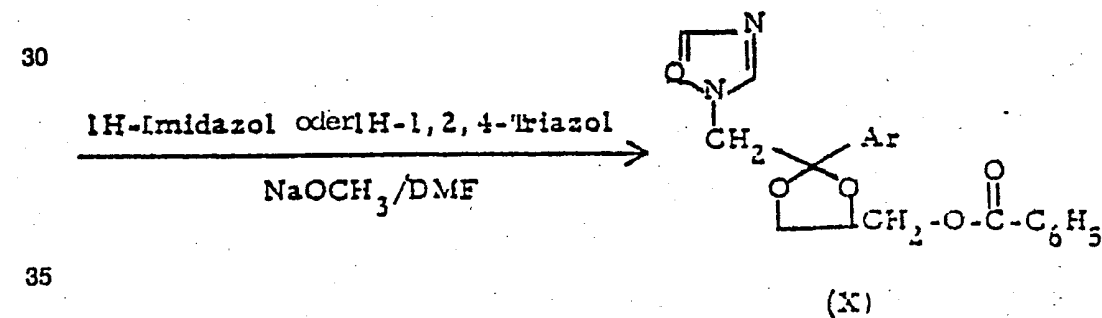
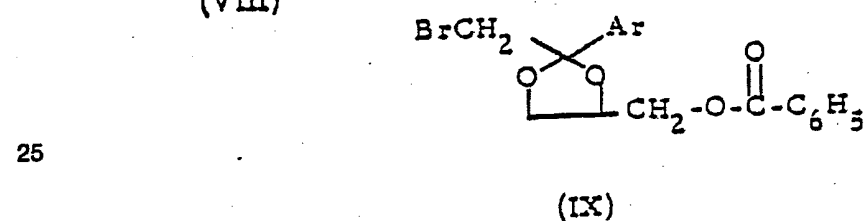
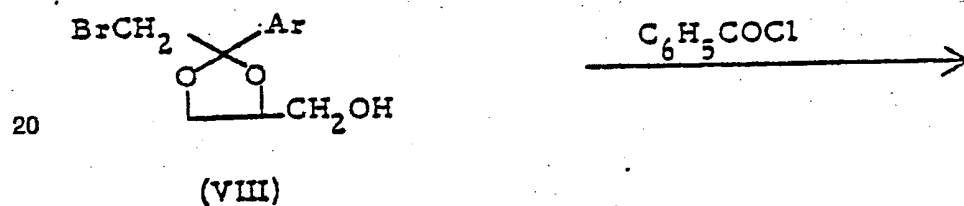
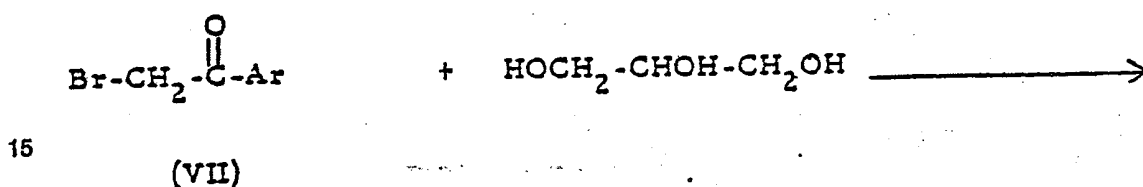
30 den Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III beschrieben.

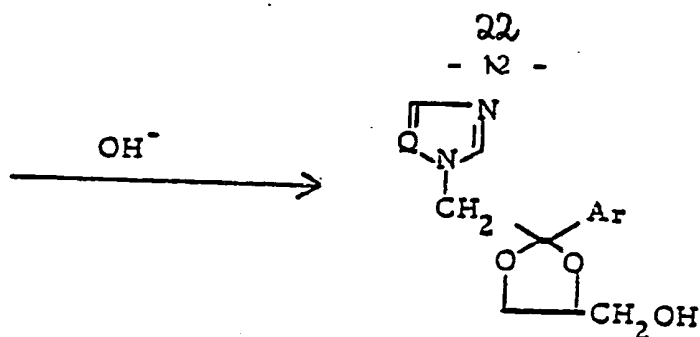
- 1 Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in der Q eine Methingruppe bedeutet, und Verfahren zu deren Herstellung, sind in der BE-PS 837 331 beschrieben. Im allgemeinen können die reaktionsfähigen Ester der allgemeinen Formel II aus einem
- 5 entsprechenden 1-Ar-2-Bromethanon der allgemeinen Formel VII (vgl. nachfolgende Formelgleichung) durch Ketalisieren mit 1,2,3-Propantriol und anschließender Behandlung des Reaktionsprodukts gemäß Synthesis 1974 (I), S. 23, hergestellt werden.
- 10 Vorzugsweise werden beide Reaktionspartner zusammen mehrere Stunden unter Rückfluß in einem entsprechenden organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Anwesenheit eines einfachen Alkohols, wie Ethanol, Propanol, Butanol und Pentanol, erhitzt, wobei Wasser in Form eines azeotropen Gemisches abgetrennt wird.
- 15 Die Umsetzung erfolgt auch in Anwesenheit einer geeigneten starken Säure, wie 4-Methylbenzolsulfonsäure. Geeignete organische Lösungsmittel für das Reaktionssystem sind beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Methylbenzol und Dimethylbenzol, sowie gesättigte Kohlenwasserstoffe, wie
- 20 Cyclohexan.

- Das erhaltene Dioxolan der allgemeinen Formel VIII wird mit Benzoylchlorid zum entsprechenden Benzoat der allgemeinen Formel IX umgesetzt, das dann mit 1H-Imidazol oder 1H-1,2,4-Triazol behandelt wird. Die Reaktion wird vorzugsweise durch ge-
- 25 meinsames Rühren und Erhitzen der Reaktionspartner in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise in N,N-Dimethylformamid, in Anwesenheit einer geeigneten starken Metallbase, wie Natriummethanolat, durchgeführt. Das erhaltene Zwischenpro-
- 30 dukt der allgemeinen Formel X wird in alkalischem Medium zuerst hydrolysiert. Anschließend wird die Hydroxylgruppe der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel XI in üblicher Weise in eine reaktionsfähige Estergruppe überführt. Beispiels-
- 35 weise werden die entsprechenden Methansulfonate und 4-Methylbenzolsulfonate einfach durch Umsetzen des entsprechenden Alkohols mit Methansulfonylchlorid oder 4-Methylbenzolsulfonyl-

1 chlorid umgesetzt. Die entsprechenden Halogenide können durch
Umsetzen des Alkohols mit dem entsprechenden Halogenierungs-
mittel, beispielsweise mit Sulfurylchlorid, Phosphorpenta-
chlorid, Phosphorpentabromid und Phosphorylchlorid, erhalten
5 werden. Wenn der reaktionsfähige Ester ein Jodid darstellt,
wird dieses vorzugsweise durch Herstellen des entsprechenden
Chlorids oder Bromids und nachfolgenden Austausch des Halogens
durch Jod hergestellt.

10 Die vorgenannten Umsetzungen werden durch die nachfolgenden
Reaktionsgleichungen erläutert:





Bildung des reaktions-
fähigen Esters

(II)

Viele Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III sind bekannt. Die übrigen können im allgemeinen aus den Aminophenolen und (1-Piperazinyl)-phenolen in an sich bekannter Weise und in der vorstehend beschriebenen Weise zur Herstellung der erforderlichen Reste A in den Verbindungen der allgemeinen Formel I aus den Verbindungen der allgemeinen Formeln I-a-1 und I-a-2 hergestellt werden. Wenn die phenolische Hydroxylgruppe bei diesen Synthesen stört, ist es zweckmäßig, diese Gruppe zunächst mit einer geeigneten Schutzgruppe zu blockieren, welche dann später wieder abgespalten wird. Beispielsweise kann das geschützte Phenol in Form einer Methoxyverbindung vorliegen, wobei die Methoxygruppe am Ende durch Behandeln mit einer entsprechenden starken Säure, wie mit Bromwasserstoffsäure, in die entsprechende Hydroxylgruppe überführt wird. Als blockierte Verbindung eignen sich auch Acyloxyverbindungen, aus denen die Acylgruppe später durch alkalische Hydrolyse abgespalten wird.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen ihre wesentlichen Eigenschaften auch in Form ihrer Salze auf und können deshalb mit anorganischen oder organischen Säuren in die entsprechenden Salze überführt werden. Beispiele für anorganische Säuren sind Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff- und Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Thiocyansture oder eine Phosphorsture. Beispiele für organische Säuren sind Essig-, Propion-, Hydroxy-

1 essig-, 2-Hydroxypropion-, 2-Oxopropion-, Ethandicarbon-, Pro-
pandicarbon-, 1,4-Butandicarbon-, Z-2-Butendicarbon-, E-2-
Butendicarbon-, 2-Hydroxy-1,4-butandicarbon-, 2,3-Dihydroxy-
1,4-butandicarbon-, 2-Hydroxy-1,2,3-propantricarbon-, Benzoe-,
5 3-Phenyl-2-propencarbon-, α -Hydroxybenzolessig-, Methan-
sulfon-, Ethansulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, 4-Methylbenzol-
sulfon-, 2-Hydroxybenzoe-, 4-Amino-2-hydroxybenzoe-, 2-Phen-
oxybenzoe- und 2-Acetyloxybenzoesäure. Die erhaltenen Salze
werden umgekehrt durch Behandeln mit einer entsprechenden
10 freien Base, beispielsweise durch Umsetzen mit einer alkali-
schen Verbindung, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, in die
entsprechenden freien Basen zurückgeführt.

Aus der allgemeinen Formel I ist ersichtlich, daß die erfin-
15 dungsgemäßen Verbindungen mindestens zwei asymmetrische Koh-
lenstoffatome aufweisen, die sich an der 2- und der 4-Stellung
des Dioxolankerns befinden. Diese Verbindungen können demnach
in Form verschiedener Stereoisomeren vorliegen.

20 Die diastereomeren Racemate (cis- oder trans-Form gemäß den in C.A.,
Bd. 76 (1972), Index Guide, Section IV, S. 85, beschriebenen
Regeln) der Verbindungen der allgemeinen Formel I können in
üblicher Weise getrennt werden. Geeignete Methoden sind bei-
spielsweise die selektive Kristallisation und die Chromato-
25 graphie, z. B. die Säulenchromatographie.

Da die stereochemische Konfiguration bereits in den Zwi-
schenprodukten der allgemeinen Formel II vorgegeben ist, ist
es möglich, die cis- und die trans-Form bereits in dieser
30 Stufe oder noch früher voneinander zu trennen und erst dann
die Umsetzung zur Verbindung der allgemeinen Formel I durch-
zuführen. Die Trennung der cis- und der trans-Formen derar-
tiger Zwischenprodukte kann auch in der vorgenannten Weise
erfolgen.

35

Die cis- und trans-diastereomeren Racemate können ihrerseits

1 in üblicher Weise in ihre optischen Isomeren cis(+), cis(-),
trans(+) und trans(-) getrennt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze mit
5 Säuren sind wertvolle Wirkstoffe zur Bekämpfung von Pilzen und
Bakterien. Die Verbindungen sind gegenüber vielen verschiede-
nen Pilzen wirksam, beispielsweise gegenüber *Microsporum canis*,
Ctenomyces mentagrophytes, *Trichophyton rubrum*, *Phialophora*
verrucosa, *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis*, *Candida*
10 *albicans*, *Mucor species*, *Aspergillus fumigatus*, *Sporotrichum*
schenckii und *Saprolegnia species*.

Beispiele für Bakterien, gegenüber denen die Verbindungen der
allgemeinen Formel I wirksam sind, sind *Erysipelotrix insidio-*
15 *sa*, *Staphylococci*, wie *Staphylococcus hemolyticus*, und *Strepto-*
cocci, wie *Streptococcus pyogenes*.

Wegen ihrer starken lokalen und systemischen antimikrobiellen
Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen stellen diese
20 wertvolle Wirkstoffe zur Zerstörung oder Verhinderung des
Wachstums von Pilzen und Bakterien dar. Die starke antimikro-
bielle Wirksamkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel I
ist aus den nachfolgenden Versuchen ersichtlich.

25

V e r s u c h A

Wirksamkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel I gegen
vaginale Candidosis bei Ratten

Weibliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von jeweils et-
30 wa 100 g werden ovariectomiert und hysterectomiert. 3 Wochen
nach dem Eingriff werden den Ratten während 3 Wochen einmal
wöchentlich 100 µg Oestradiol Undecylat in Sesamöl subcutan
verabreicht. Der so induzierte Pseudooestrus wird durch mikro-
skopische Untersuchung von Vaginalabstrichen kontrolliert.
35 Futter und Wasser werden den Tieren beliebig angeboten.

- 1 Die Ratten werden intravaginal mit 8×10^5 Zellen von *Candida albicans* (gewachsen auf einer Sabouraud-Brühe während 48 Stunden bei einer Temperatur von 37°C und mit einer Natriumchloridlösung verdünnt) infiziert. Der Tag der Infektion variiert in Abhängigkeit vom Auftreten der Anzeichen von induziertem Pseudo-Oestrus vom 25. bis zum 32. Tag nach dem operativen Eingriff.

- 10 Die zu untersuchenden Wirkstoffe werden an zwei Tagen (ausgehend vom Tag der Infektion) einmal täglich oral verabfolgt. Für jeden Versuch werden Kontrollversuche mit einem Placebo durchgeführt. An verschiedenen Tagen nach der Infektion werden mit sterilen Tupfern Vaginalabstriche vorgenommen. Die Tupfer werden in Petrischalen in eine Sabouraud-Brühe gegeben und dort 48 Stunden bei einer Temperatur von 37°C inkubiert. Soweit kein Wachstum von *Candida albicans* erfolgt, d. h. wenn die Tiere am Ende des Versuchs negativ sind, ist dies auf die Verabreichung des Wirkstoffs zurückzuführen, da ein Fehlen des Wachstums des Mikroorganismus im Fall der mit einem Placebo behandelten Proben nicht beobachtet wird.

- 25 In den nachfolgenden Tabellen I, II und III ist jeweils die niedrigste orale Dosis des untersuchten Wirkstoffs angegeben, die am 14. Tag nach der Infektion noch wirksam ist.

V e r s u c h B

Wirksamkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel I gegenüber Kropf-Candidosis bei Truthühnern

- 30 14 Tage alte Truthühner werden im Kropf mit 4×10^6 Zellen von *Candida albicans* (gezüchtet wie für Versuch A) infiziert. Das Volumen des Inoculums beträgt 1 ml. Der zu untersuchende Wirkstoff wird in 500 mg Lacton vorgemischt und dann in 1000 g Mehl ohne weitere Zusätze eingemischt. Die Konzentration des Wirkstoffs im Mehl wird in mg/kg ausgedrückt.

- 1 Den Tieren wird das präparierte Futter an 13 aufeinander folgenden Tagen, beginnend mit dem Tag der Infektion, verabreicht. Anschließend werden die Tiere getötet, ihr Kropf entfernt, entleert und in einem Ultra-Turrax-Mischer in 15 ml einer
- 5 sterilen Natriumchloridlösung zerrieben. Auf einem Sabouraud-Agar wird eine Koloniezählung vorgenommen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen I, II und III zusammengefaßt, wo die ED₅₀-Werte angegeben sind, d. h. die jeweilige Dosis des Wirkstoffs, bei der die Kröpfe von 50 % der untersuchten Tiere hinsichtlich
- 10 Candida albicans vollständig negativ sind.

15

20

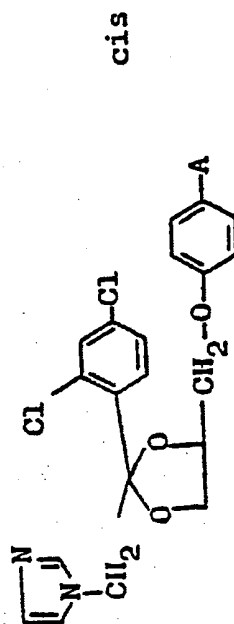
25

30

35

35 30 25 20 15 10 5 1

Tabelle I



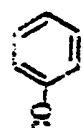

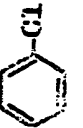
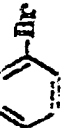
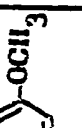

A	Base oder Salz	Vaginale Candidosis bei Ratten niedrigste wirksame orale Dosis, mg/kg	Kropf-Candidosis bei Trut- hühnern, ED ₅₀ in mg/kg Futter
-N=C=S	Base	5	125
-NH ₂	Base	5	125
-N(CH ₃) ₂	2(COOH) ₂ ·H ₂ O	10	31
-NH-CHO	Base	2,5	31
-NH-CO-CH ₃	Base	5	31
-NH-CO-C ₂ H ₅	(COOH) ₂ (CH ₃) ₂ -CHOH	10	31

809831/0964

27


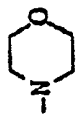
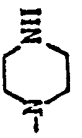


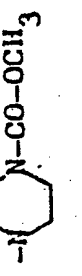
2804096

2804096



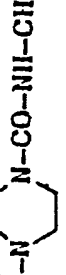
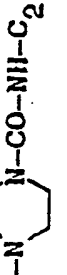
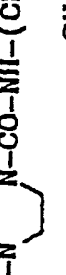
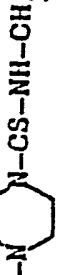
35	30	25	20	15	10	5	1
A	Base oder Salz	Vaginale Candidosis bei Ratten niedrigste wirksame orale Dosis, mg/kg	Kropf-Candidosis bei Trut- hühnern, ED ₅₀ in mg/kg Futter				
$\text{--NH--CO--CH(Cl)}_2$	base	10	125				
--NH--CO-- 	Base	5	63				
--NH--CO-- 	Base	5	16				
--NH--CO-- 	Base	-	31				
--NH--CO-- 	Base	10	31				
--NH--CO-- 	Base	40	16				
$\text{--NH--CO--CO--OCH}_3$	HNO ₃	5	31				
$\text{--NH--CO--OC}_2\text{H}_5$	Base	5	16				
--NH--CO--O-- 	Base	10	125				

809831/0984







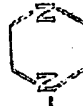

35
30
25
20
15
10
5
1

A	Base oder Salz	Vaginale Candidosis bei Ratten niedrigste wirksame orale Dosis, mg/kg	Kropf-Candidosis bei Trut- hühnern, ED ₅₀ in mg/kg Futter
-NH-CO-NH-CH ₃	Base	10	125
-NH-CO-NH-C ₂ H ₅	Base	10	125
-NH-CS-NH ₂	Base	20	-
-NH-CS-NH-CH ₃	Base	10	125
-NH-CS-NH-C ₂ H ₅	Base	5	125
	Base	-	16
	Base	2,5	16
	Base	5	125
	Base	<10	-
	Base	2,5	8
	Base	2,5	8

35 30 25 20 15 10 5 1

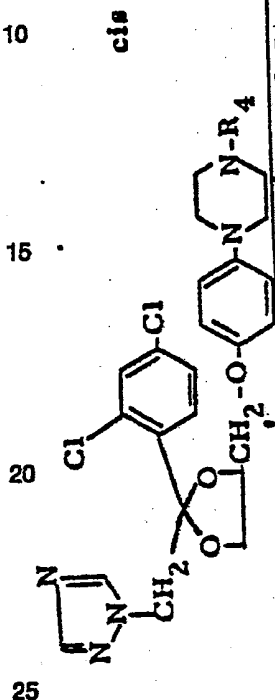
A	Base oder Salz	Vaginale Candidosis bei Rat- ten, niedrigste wirksame orale Dosis, mg/kg	Kropf-Candidosis bei Truthühnern, ED ₅₀ in mg/kg Futter
	Base	2,5	16
	Base	5	125
	Base.H ₂ O	2,5	16
	Base.H ₂ O	10	125
	Base.2H ₂ O	2,5	125
	Base.H ₂ O	2,5	125

1
5
10
15
20
25
30
35

A	Base oder Salz	Vaginale Candidosis bei Ratten, niedrigste wirksame orale Dosis, mg/kg	Kropf-Candidosis bei Truthühnern, ED ₅₀ in mg/kg Futter
	2(COOH) ₂	1,25	31
	2HCl	2,5	8
	2HCl. 1/2 H ₂ O	10	31
	2(COOH) ₂ . C ₂ H ₅ OH	2,5	-
	3HCl. H ₂ O	-	16
	3HCl. CH ₃ -CH(OH)CH ₃	2,5	-
	3HCl. H ₂ O	-	31
	Base. 2 1/2 (COOH) ₂	2,5	16

35	30	25	20	15	10	5	1
A	Base oder Salz	Vaginale Candidosis bei Ratten, niedrigste wirksame orale Dosis, mg/kg	Kropf-Candidosis bei Truthühn rn, ED ₅₀ in mg/kg Futter				
<chem>NCC(C)N</chem>	Base	2,5	31				
<chem>NCC(C)N</chem>	Base	5	-				
<chem>CN1CCN(C1)S(=O)(=O)C</chem>	Base.H ₂ O	1,25	31				
<chem>CN1CCN(C1)CCc2ccccc2</chem>	3HCl.H ₂ O	2,5	31				
<chem>CN1CCN(C1)S(=O)(=O)CCc2ccccc2</chem>	Base	-	16				
<chem>NC(=O)CN1CCN(C1)CCc2ccccc2</chem>	Base	1,25	-				
<chem>CN1CCN(C1)CCc2ccccc2</chem>	Base	<2,5	-				
<chem>CN1CCN(C1)CCc2ccccc2</chem>	Base	1,25	16				

1
5
10
15
20
25
30
35



R ₄	Base oder Salz	Vaginale Candidosis bei Ratten, niedrigste wirksame orale Dosis, mg/kg	Kropf-Candidosis bei Trutzhühnern, ED ₅₀ in mg/kg Futter
$(CH_2)_3-CH_3$	Base	-	16
$CH(CH_3)-CH_2-CH_3$	Base	2,5	63
$CO-C_2H_5$	2 HCl	-	8
$CO-O-C_2H_5$	2 HCl	-	8
CHO	Base	1,25	16
$CO-(CH_2)_2-CH_3$	2 HCl	-	16
$CH_2-CH(CH_3)_2$	Base	2,5	31
$CH(CH_3)_2$	Base	2,5	-
$CO-O-CH_3$	Base	-	8
$SO_2-CH_2-C_6H_5$	Base. H ₂ O	-	16
$CO-O-C_6H_5$	Base	-	16
$(CH_2)_2-CH_3$	Base	-	16
CO-CH ₃	Base	1,25	8
CH ₃	Base	1,25	16
SO_2-CH_3	Base. 1.2 H ₂ O	1,25	31
CO-C ₆ H ₅	Base	1,25	-

Tabelle III

Q	Ar	A	R	Isomeres	Base oder Salz	Vaginale Candidosis bei Ratten, niedrigste wirksame orale Dosis in mg/kg	Kropf-Candidosis bei Trutzhühnern, ED ₅₀ in mg/kg Futter
CH	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4 (-N ₂ -COOC ₂ H ₅)	H	-	1/2 (E)-HOOC-CH=CH-COOH	2,5	-
CH	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4 (-N ₂ -CO-CH ₃)	H	-	Base	-	31
CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3 (-NH-CO-CH ₃)	H	cis	HNO ₃	10	63
CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3 (-N ₂ -COOC ₂ H ₅)	H	cis	Base	2,5	-
CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	4-NH ₂	3-NO ₂	cis	Base	5,0	31

009831/0984

- 1 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze mit Säuren können jeweils allein oder in Kombination, auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, mit üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und/oder Hilfsstoffen in wertvolle Arzneimittel zur Bekämpfung pathogener Pilze oder Bakterien überführt werden.

Die Beispiele erläutern die Erfindung. Teile beziehen sich auf das Gewicht, soweit nichts anderes angegeben ist.

10

Beispiel 1

- Ein Gemisch von 2,4 Teilen N-(4-Hydroxyphenyl)-benzamid, 4,2 Teilen cis-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethanmethansulfonat, 2 Teile Kaliumcarbonat und 75 Teile Dimethylsulfoxid wird 16 bis 18 Stunden bei einer Temperatur von 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt und in Wasser gegossen. Das erhaltene Produkt wird zweimal mit Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten Trichlormethanextrakte werden zweimal mit Wasser gewaschen, dann getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus 1-Butanol umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 2,7 Teile (51 % d. Th.) cis-N-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-benzamid vom F. 217,6°C.

Beispiel 2

- Gemäß Beispiel 1, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten Menge des entsprechenden substituierten N-(4-Hydroxyphenyl)-benzamid, werden die folgenden Verbindungen erhalten:
- 30 cis-N-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-4-methoxybenzamid; F. 188,7°C
- cis-N-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-4-fluorbenzamid; F. 198,2°C
- 35

1 cis-Ethyl- $\{4-[2-(2,4\text{-dichlorphenyl})-2-(1\text{H-imidazol-1-ylmethyl})-$
1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl $\}$ -carbamate; F. 178,9°C

cis-4-Brom-N- $\{4-[2-(2,4\text{-dichlorphenyl})-2-(1\text{H-imidazol-1-yl-}$
5 methyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl $\}$ -benzamid; F. 217,9°C.

Beispiel 3

Ein Gemisch aus 2,8 Teilen 4-Chlor-N-(4-hydroxyphenyl)-benz-
amid, 0,4 Teilen Natriumhydriddispersion (78 %), 75 Teilen
10 Dimethylsulfoxid und 18 Teilen Benzol wird 1 Stunde bei einer
Temperatur von 40°C gerührt. Nach der Zugabe von 4,2 Teilen
cis-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-di-
oxolan-4-ylmethylmethansulfonat wird das Gemisch 16 bis 18
Stunden bei einer Temperatur von 100°C gerührt, dann abgekühlt
15 und in Wasser gegossen. Das Reaktionsprodukt wird zweimal mit
Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte werden mit
Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der
Rückstand wird aus 1-Butanol umkristallisiert. Die erhaltene
Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 3,2 Teile
20 (58 % d. Th.) cis-4-Chlor-N- $\{4-[2-(2,4\text{-dichlorphenyl})-2-(1\text{H-}$
imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl $\}$ -benz-
amid; F. 213,3°C.

Beispiel 4

25 Ein Gemisch aus 1,8 Teilen 4-(1-Pyrrolidinyl)-phenol, 0,4
Teilen Natriumhydriddispersion (78 %) und 100 Teilen Dimethyl-
sulfoxid wird 1 Stunde bei einer Temperatur von 40°C gerührt.
Nach der Zugabe von 4,2 Teilen cis-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-
(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylmethansulfo-
30 nat wird das Gemisch 16 bis 18 Stunden bei einer Temperatur
von 100°C gerührt, dann abgekühlt und in Wasser gegossen. Das
Reaktionsprodukt wird mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Der
organische Extrakt wird zweimal mit Wasser gewaschen, getrock-
net, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus 1,1'-
35 Oxybisbutan umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird
abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 2,3 Teile (48 % d. Th.)

- 1 cis-1-{2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-[4-(1-pyrrolidiny1)-phenoxy-methyl]-1,3-dioxolan-2-ylmethyl}-1H-imidazol; F. 149,1°C.

B e i s p i e l 5

- 5 Ein Gemisch aus 1,9 Teilen 4-(4-Morpholinyl)-phenol, 4,2 Teilen cis-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylmethansulfonat, 2 Teilen Kaliumcarbonat und 80 Teilen 4-Methyl-2-pentanon wird unter Rühren 16 bis 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird ab-
- 10 gekühlt, mit Wasser versetzt und zweimal mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Trichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt, und das Elutionsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird aus 1,1'-Oxybisbutan umkristallisiert. Ausbeute 2,3 Teile (47 % d. Th.) cis-4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-morpholin; F. 135°C.

20

B e i s p i e l 6

- Ein Gemisch aus 1,9 Teilen 4-(Dimethylamino)-phenolhydrochlorid, 4,2 Teilen cis-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylmethansulfonat, 4 Teilen
- 25 Kaliumcarbonat und 80 Teilen 4-Methyl-2-pentanon wird 16 bis 18 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Wasser versetzt und zweimal mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, abfiltriert und eingedampft.
- 30 Die erhaltene Verbindung wird in einem Gemisch aus 2-Propanon und 2,2'-Oxybispropan in das entsprechende Oxalat überführt. Das Salz wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 2,4 Teile (37 % d. Th.) cis-4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-N,N'-dimethylphenylaminooxalathydrat; F. 112,5°C.
- 35

B e i s p i e l 7

1 Ein Gemisch aus 1,3 Teilen N-(4-Hydroxyphenyl)-propanamid, 4,2
Teilen cis-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat, 2 Teilen Kaliumcarbonat
5 und 67,5 Teilen N,N-Dimethylformamid wird 16 bis 18 Stunden bei
einer Temperatur von 100°C unter Rückfluß gerührt. Das Reaktions-
gemisch wird dann abgekühlt, in Wasser gegossen und zweimal mit
Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte werden mit
Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der
10 Rückstand wird in einem Gemisch aus 4-Methyl-2-pentanon und
2,2'-Oxybispropan in das entsprechende Oxalat überführt. Das
Salz wird abfiltriert und aus 2-Propanol umkristallisiert. Die
erhaltene Verbindung wird abfiltriert und 2 Tage bei einer
Temperatur von 30°C getrocknet. Ausbeute 2,3 Teile (37 % d.
15 Th.) cis-N-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-
methyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-propanamidoxalat-
2-propanolat; F. 116,9°C.

B e i s p i e l 8

20 Ein Gemisch aus 1,7 Teilen N-(4-Hydroxyphenyl)-acetamid, 4,2
Teilen cis-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat, 2 Teilen Kaliumcarbo-
nat und 63 Teilen N,N-Dimethylformamid wird 16 bis 18 Stunden
bei einer Temperatur von 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch
25 wird abgekühlt, in Wasser gegossen und zweimal mit Trichlor-
methan extrahiert. Die vereinigten Trichlormethanextrakte wer-
den zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und
eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 4-Methyl-
2-pentanon und 2,2'-Oxybispropan digeriert. Die erhaltene Ver-
30 bindung wird abfiltriert und aus 4-Methyl-2-pentanon umkri-
stallisiert. Ausbeute 2,8 Teile (61 % d. Th.) cis-N-{4-[2-
(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
4-ylmethoxy]-phenyl}-acetamid; F. 130,5°C.

35 Ein Gemisch aus 3,9 Teilen cis-N-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-
(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-

- 1 acetamid, 1,5 Teilen Kaliumhydroxid und 30 Teilen 1-Butanol
wird 16 bis 18 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktions-
gemisch wird dann eingedampft, und der Rückstand wird mit
Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus
5 Methylbenzol umkristallisiert. Ausbeute 6,6 Teile (82 % d.
Th.) cis-4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenylamin; F. 164,4°C.

Beispiel 9

- 10 Ein Gemisch aus 0,8 Teilen Isothiocyanatomethan, 4,2 Teilen
cis-4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-
dioxolan-4-ylmethoxy]-phenylamin und 100 Teilen 1,4-Dioxan
wird 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird
dann abdestilliert, und der Rückstand wird aus 4-Methyl-2-
15 pentanon umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird ab-
filtriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute
2,7 Teile (53 % d. Th.) cis-N-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-
(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-
N'-methylthioharnstoff; F. 130,7°C.

20

Beispiel 10

- Gemäß Beispiel 9, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten
Menge von Isothiocyanatoethan, wird cis-N-{4-[2-(2,4-Di-
chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl-
25 methoxy]-phenyl}-N'-ethylthioharnstoff erhalten; F. 140,4°C.

Beispiel 11

- Eine Lösung von 4,2 Teilen cis-4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-
(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenylamin
30 in 10 Teilen Essigsäure wird unter Rühren mit 20 Teilen Was-
ser versetzt. Nach einer weiteren Zugabe einer Lösung von
1 Teil Kaliumisocyanat in 20 Teilen Wasser wird das gesamte
Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird
dann mit 200 Teilen Wasser versetzt und mit Kaliumcarbonat
35 neutralisiert. Das Reaktionsprodukt wird mit Trichlormethan
extrahiert. Der Trichlormethanextrakt wird getrocknet, fil-

- 1 triert und eingedampft. Der Rückstand wird aus 4-Methyl-2-pentanone umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird ab-
- 5 (2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-phenyl}-harnstoff; F. 155,1°C.

B e i s p i e l 1 2

- Ein Gemisch aus 1 Teil Isocyanatomethan, 4,2 Teilen cis-4-
- 10 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-phenylamin und 75 Teilen 1,4-Dioxan wird 16 bis 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, und der Rückstand wird aus 4-Methyl-2-pentanone umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird ab-
- 15 filtriert und getrocknet. Ausbeute 3,5 Teile (73 % d. Th.) cis-N-{4-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-phenyl}-N'-methylharnstoff; F. 169°C.

B e i s p i e l 1 3

- 20 Gemäß Beispiel 12, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten Menge Isocyanatoethan und Isocyanatobenzol, werden die folgenden Verbindungen erhalten:
- 25 cis-N-{4-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-phenyl}-N'-ethylharnstoff; F. 154,3°C
- cis-N-{4-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-phenyl}-N'-phenylharnstoffnitrat; F. 127,3°C.

30

B e i s p i e l 1 4

- Ein Gemisch aus 40 Teilen Ameisensäure und 4,2 Teilen cis-4-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-phenylamin wird 48 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit Natrium-
- 35

- 1 hydrogencarbonat neutralisiert. Das Produkt wird zweimal mit Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten Trichlormethanextrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus einem Gemisch aus 4-Methyl-2-pentanon und 2,2'-Oxybispropan umkristallisiert. Ausbeute 3,8 Teile (85 % d. Th.)
- 5 cis-N-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-formamid; F. 132,6°C.

B e i s p i e l 1 5

- 10 Ein Gemisch aus 1,8 Teilen Kohlensäurechloridmethylester, 4,2 Teilen cis-4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenylamin, 2 Teilen Kaliumcarbonat und 75 Teilen 1,4-Dioxan wird 1 Stunde unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und in Wasser gegossen.
- 15 Durch Zugabe von 2,2'-Oxybispropan fällt das Reaktionsprodukt aus. Es wird abfiltriert und in einem Gemisch aus 2-Propanon und 2,2'-Oxybispropan in das entsprechende Nitrat überführt. Das Salz wird abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute 3,4 Teile (63 % d. Th.)
- 20 cis-Methyl-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-carbamatsnitrat; F. 157,6°C.

B e i s p i e l 1 6

- Ein Gemisch aus 1,7 Teilen Dichloracetylchlorid, 4,2 Teilen
- 25 cis-4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenylamin, 2 Teilen Kaliumcarbonat und 100 Teilen 1,4-Dioxan wird 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt, in Wasser gegossen und zweimal mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Die vereinigten
- 30 organischen Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus 4-Methyl-2-pentanon umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 3,9 Teile (73 % d. Th.)
- 35 cis-2,2-Dichlor-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-acetamid; F. 165,6°C.

1

10

30

- 1 liert. Der Rückstand wird aus einem Gemisch aus 4-Methyl-2-pentanone und 2,2'-Oxybispropan umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 3,2 Teile (69 % d. Th.) cis-1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-(4-isothiocyantophenoxymethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-imidazol; F. 136°C.

B e i s p i e l 1 9

- Ein Gemisch aus 90 Teilen Ammoniumhydroxid, 5 Teilen cis-1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-(4-isothiocyantophenoxymethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-imidazol und 200 Teilen Methanol wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und dann mit Trichlormethan extrahiert. Der Trichlormethanextrakt wird mit Wasser gewaschen, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches aus Trichlormethan und Methanol (98 : 2 Volumenteile) als Elutionsmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt, und das Elutionsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird aus 4-Methyl-2-pentanone umkristallisiert. Ausbeute 2,8 Teile (54 % d. Th.) cis-N-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-thioharnstoff; F. 190,4°C.

B e i s p i e l 2 0

- A) Ein Gemisch aus 33,8 Teilen 4-(1-Piperazinyl)-phenoldihydrobromid, 11,2 Teilen Essigsäureanhydrid, 42 Teilen Kaliumcarbonat und 300 Teilen 1,4-Dioxan wird 3 Tage unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, und das Filtrat wird eingedampft. Der feste Rückstand wird in Wasser gerührt und dann mit Natriumhydrogencarbonat versetzt. Nach 30minütigem Rühren wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und in verdünnter Salzsäure gelöst. Die Lösung wird mit Trichlormethan extrahiert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Ammoniumhydroxid neutralisiert. Die gebildete Verbindung wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 5,7

1 Teile 1-Acetyl-4-(4-hydroxyphenyl)-piperazin; F. 181,3°C.

- B) Ein Gemisch aus 2,4 Teilen der gemäß (A) erhaltenen Verbindung, 0,4 Teilen Natriumhydriddispersion (78 %), 75 Teilen Dimethylsulfoxid und 22,5 Teilen Benzol wird 1 Stunde bei einer Temperatur von 40°C gerührt, dann mit 4,2 Teilen cis-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethan-sulfonat versetzt, worauf das Rühren 16 bis 18 Stunden bei einer Temperatur von 100°C fortgesetzt wird.
- Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Das erhaltene Produkt wird mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Der organische Extrakt wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus 4-Methyl-2-pentanone umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird abfiltriert und getrocknet.
- 15 Ausbeute 3,2 Teile (59 % d. Th.) cis-1-Acetyl-4-{4-[4-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin; F. 146°C.

B e i s p i e l 21

- 20 Ein Gemisch aus 21 Teilen der gemäß Beispiel 20 erhaltenen Verbindung, 10 Teilen Kaliumhydroxid und 200 Teilen 1-Butanol wird 16 bis 18 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit Benzol versetzt. Das gesamte Gemisch wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert.
- 25 Das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird aus 4-Methyl-2-pentanone umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 13,9 Teile (71 % d. Th.) cis-1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin; F. 170,7°C.

30

B e i s p i e l 22

- Ein Gemisch aus 0,9 Teilen Isothiocyanatomethan, 4,9 Teilen der gemäß Beispiel 21 erhaltenen Verbindung und 100 Teilen 1,4-Dioxan wird 16 bis 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus 1,4-Dioxan umkristallisiert. Das Kristallisat wird abfiltriert und erneut

L

J

- 1 aus 4-Methyl-2-pentanon umkristallisiert. Ausbeute 2,7 Teile
(47 % d. Th.) cis-4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-
1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-N-methyl-1-pipe-
razincarbothioamidmonohydrat; F. 133,2°C.

5

B e i s p i e l 2 3

- Ein Gemisch aus 1 Teil Isothiocyanatoethan, 4,9 Teilen der ge-
mäß Beispiel 21 erhaltenen Verbindung und 130 Teilen Dichlor-
methan wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktions-
10 gemisch wird eingedampft, und der Rückstand wird mit einem Ge-
misch aus 4-Methyl-2-pentanon und 2,2'-Oxybispropan digeriert.
Das erhaltene Produkt wird abfiltriert und aus 4-Methyl-2-
pentanon umkristallisiert. Ausbeute 5,2 Teile (89 % d. Th.)
cis-4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
15 1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-N-ethyl-1-piperazincarbo-
thioamidhemihydrat; F. 187,9°C.

B e i s p i e l 2 4

- Ein Gemisch aus 0,7 Teilen Isocyanatomethan, 4,9 Teilen der
20 gemäß Beispiel 21 erhaltenen Verbindung und 100 Teilen 1,4-
Dioxan wird 16 bis 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach
dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand durch
Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Ge-
misches aus Trichlormethan und Methanol (93 : 2 Volumenteile)
25 als Elutionsmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden ge-
sammelt, und das Elutionsmittel wird abdestilliert. Der Rück-
stand wird aus 4-Methyl-2-pentanon umkristallisiert. Die er-
haltene Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute
3,7 Teile (66 % d. Th.) cis-4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-
30 (1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-N-
methyl-1-piperazincarboxamidmonohydrat; F. 120,6°C.

B e i s p i e l 2 5

- Gemäß Beispiel 24, jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen
35 Isocyanatoethan bzw. Isocyanatopropan, werden die folgenden
Verbindungen erhalten:

- 1 cis-4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-N-ethyl-1-piperazincarbox-
amidmonohydrat; F. 121,2°C
cis-4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
5 1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-N-propyl-1-piperazincarbox-
amiddihydrat; F. 111,1°C.

B e i s p i e l 26

- Ein Gemisch aus 1 Teil Kaliumisocyanat, 4,9 Teilen der gemäß
10 Beispiel 21 erhaltenen Verbindung, 0,6 Teilen Essigsäure,
50 Teilen Wasser und 50 Teilen 1,4-Dioxan wird 16 bis 13 Stun-
den bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des
Lösungsmittels wird der Rückstand durch Säulenchromatographie
an Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches aus Trichlor-
15 methan und Methanol (93 : 2 Volumenteile) als Elutionsmittel
gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt, und das
Elutionsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird aus 4-
Methyl-2-pentanone umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung
wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 2 Teile (38 % d. Th.)
20 cis-4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarboxamid; F.
139,3°C.

B e i s p i e l 27

- 25 Ein Gemisch aus 1,2 Teilen Kohlensäurechloridmethylester,
4,9 Teilen der gemäß Beispiel 21 erhaltenen Verbindung, 2
Teilen Natriumhydrogencarbonat, 100 Teilen 1,4-Dioxan und 50
Teilen Wasser wird 16 bis 18 Stunden bei Raumtemperatur ge-
rührt. Nach der Zugabe von Wasser zum Reaktionsgemisch wird
30 der gebildete Niederschlag abfiltriert und aus 4-Methyl-2-
pentanon umkristallisiert. Ausbeute 3,8 Teile (69 % d. Th.)
cis-Methyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-
methyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarboxy-
lat; F. 137,5°C.

35

1 Beispiel 28

Gemäß Beispiel 27 wird durch Umsetzen von Kohlensäurechlorid-
ethylester mit der gemäß Beispiel 21 erhaltenen Verbindung
cis-Ethyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-
5 methyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarboxy-
lat hergestellt; F. 112,2°C.

Beispiel 29

Ein Gemisch aus 60 Teilen Ameisensäure und 4,9 Teilen der ge-
10 mäß Beispiel 21 erhaltenen Verbindung wird 16 bis 18 Stunden
unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt,
mit Wasser versetzt und mit einer 50prozentigen Natriumhydro-
xidlösung alkalisch eingestellt. Das Produkt wird mit Tri-
chlormethan extrahiert. Der Trichlormethanextrakt wird ge-
15 trocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus
4-Methyl-2-pentanon umkristallisiert. Ausbeute 5,3 Teile (100 %
d. Th.) cis-4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-
methyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarbox-
aldehyd; F. 153,4°C.

20

Beispiel 30

Ein Gemisch aus 2 Teilen Dimethylcarbaminsäurechlorid, 4,9
Teilen der gemäß Beispiel 21 erhaltenen Verbindung, 4 Teilen
Kaliumcarbonat, 130 Teilen Dichlormethan und 20 Teilen Wasser
25 wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsge-
misch wird dann mit Wasser verdünnt und 16 bis 18 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt. Die Dichlormethan-Schicht wird abge-
trennt, und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der Rückstand
wird mit einem Gemisch aus 4-Methyl-2-pentanon und 2,2'-Oxy-
30 bispropan digeriert. Die erhaltene Verbindung wird abfiltriert
und aus 4-Methyl-2-pentanon umkristallisiert. Ausbeute 4,8
Teile (86 % d. Th.) cis-4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-
imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-N,N-
dimethyl-1-piperazincarboxamid; F. 143,8°C.

35

1 B e i s p i e l 3 1

Ein Gemisch aus 1,5 Teilen Benzoylchlorid, 4,9 Teilen der gemäß Beispiel 21 erhaltenen Verbindung, 3 Teilen Kaliumcarbonat, 130 Teilen Dichlormethan und 20 Teilen Wasser wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wird das Gemisch weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird dann abgetrennt, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 2-Propanon in das entsprechende Oxalat überführt. Das Salz wird abfiltriert und aus einem Gemisch aus Ethanol und 2,2'-Oxybispropan umkristallisiert. Ausbeute 5,9 Teile (80 % d. Th.) cis-1-Benzoyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazinoxalat- (2:3) hemihydrat; F. 132,9°C.

15

B e i s p i e l 3 2

Ein Gemisch aus 1,5 Teilen Propionsäureanhydrid, 4,9 Teilen der gemäß Beispiel 21 erhaltenen Verbindung, 2 Teilen Kaliumcarbonat und 130 Teilen Dichlormethan wird bei Raumtemperatur erst 2 Stunden und nach Zugabe von 20 Teilen Wasser eine weitere Stunde gerührt. Nach dem Trennen der Schichten wird die organische Schicht eingedampft. Der Rückstand wird aus 4-Methyl-2-pentanone umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird abfiltriert, mit Kaliumcarbonat behandelt und aus 4-Methyl-2-pentanone umkristallisiert. Ausbeute 3,6 Teile (66 % d. Th.) cis-1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-4-(1-oxopropyl)-piperazin; F. 122,7°C.

25

30 B e i s p i e l 3 3

Ein Gemisch aus 10 Teilen Schwefelkohlenstoff, 19,6 Teilen der gemäß Beispiel 21 erhaltenen Verbindung, 2,4 Teilen Natriumhydroxid, 80 Teilen Methanol und 100 Teilen Wasser wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 7,5 Teilen Dimethylsulfat wird das Rühren 1 Stunde bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser

35

- 1 versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanextrakt wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 4-Methyl-2-pentanon digeriert. Die erhaltene Verbindung wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute
- 5 23,1 Teile (100 % d. Th.) cis-Methyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarbodithioat; F. 132,9°C.

Beispiel 34

- 10 Ein Gemisch aus 1,7 Teilen Kohlendisäurechloridphenylester, 4,9 Teilen der gemäß Beispiel 21 erhaltenen Verbindung, 2 Teilen Kaliumcarbonat und 130 Teilen Dichlormethan wird 2 Stunden bei Raumtemperatur und nach der Zugabe von 20 Teilen Wasser eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Vom Reaktionsgemisch wird dann die organische Phase abgetrennt und eingedampft.
- 15 Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 4-Methyl-2-pentanon und 2,2'-Oxybispropan digeriert. Die erhaltene Verbindung wird abfiltriert und aus 4-Methyl-2-pentanon umkristallisiert. Ausbeute 5,3 Teile (87 % d. Th.) cis-Phenyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarboxylat; F. 159,5°C.
- 20

Beispiel 35

- Gemäß Beispiel 20 (B), jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Ausgangsverbindungen, werden die folgenden Verbindungen hergestellt:
- 25

trans-1-Acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin;

- 30 1-Acetyl-4-{4-[2-(4-chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin;

1-Acetyl-4-{4-[2-(4-bromphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin;

35

1-Acetyl-4-{4-[2-(4-fluorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-

1 1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-7-phenyl}-piperazin;

1-Acetyl-4-{4-[2-(2,6-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-7-phenyl]-piperazin;

5

1-Acetyl-4-{4-[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-methylphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-7-phenyl]-piperazin;

1-Acetyl-4-{4-[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-chlor-2-methylphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-7-phenyl]-piperazin.

B e i s p i e l 3 6

Ein Gemisch aus 174 Teilen 2-Brom-1-(3-chlorphenyl)-ethanon, 81 Teilen 1,2,3-Propantriol, 7,4 Teilen 4-Methylbenzolsulfonsäure, 94 Teilen 1-Butanol und 523 Teilen Benzol wird unter Verwendung eines Wasserabscheiders 20 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf eine verdünnte Natriumhydroxidlösung gegossen, und die gebildeten Schichten werden getrennt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Methylbenzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausbeute 238 Teile cis+trans-2-(Brommethyl)-2-(3-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4-methanol.

238 Teile der erhaltenen Verbindung werden in einem Gemisch aus 144 Teilen Pyridin und 1135 Teilen Trichlormethan gelöst. Nach dem Abkühlen der Lösung auf eine Temperatur von etwa 5°C wird sie bei einer Temperatur von unter 10°C tropfenweise mit 149 Teilen Benzoylchlorid versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird das Rühren 2 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann in Wasser gegossen, und die gebildeten Schichten werden getrennt. Die wäßrige Schicht wird zweimal mit Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird einige Stunden in Hexan gerührt. Der ausgefällte Niederschlag wird abfiltriert

- 1 und an der Luft getrocknet. Ausbeute 123 Teile cis+trans-2-(Brommethyl)-2-(3-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylbenzoat.
- 5 Ein Gemisch aus 26 Teilen 1H-Imidazol und 68,5 Teilen einer 30prozentigen Natriummethanolatlösung wird 15 Minuten unter Rückfluß gerührt. Nach der Zugabe von 90 Teilen N,N-Dimethylformamid wird bis zu einer inneren Temperatur von 130°C Methanol abdestilliert. Dann wird tropfenweise eine Lösung von
- 10 102,5 Teilen cis+trans-2-(Brommethyl)-2-(3-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylbenzoat in 225 Teilen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch 3 Stunden unter Rückfluß gerührt, dann abgekühlt und mit Wasser versetzt. Das erhaltene Produkt wird dreimal mit 4-Methyl-2-
- 15 pentanon extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausbeute 43 Teile cis+trans-2-(3-Chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylbenzoat.
- 20 Ein Gemisch aus 45 Teilen der erhaltenen Verbindung, 36 Teilen einer 50prozentigen Natriumhydroxidlösung, 600 Teilen 1,4-Dioxan und 200 Teilen Wasser wird 1 Stunde unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und in Wasser gegossen. Nach der Zugabe von Trichlormethan werden die gebilde-
- 25 ten Schichten getrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 2-Propanon und 2-Propanol in das entsprechende Hydrochlorid überführt. Nach 2stündigem Rühren in einem Eisbad wird das Salz abfiltriert und getrocknet.
- 30 Ausbeute 14 Teile cis+trans-2-(3-Chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-methanolmonohydrochlorid; F. 198,3°C.

Ein Gemisch aus 68 Teilen cis+trans-2-(3-Chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-methanol und 570 Teilen

35 Pyridin wird auf eine Temperatur von 0°C abgekühlt. Nach dem Entfernen des Eisbades wird das Gemisch tropfenweise mit 26,3

- 1 Teilen Methansulfonylchlorid versetzt (exotherme Reaktion unter Temperaturanstieg auf 20°C). Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann in Wasser gegossen. Das erhaltene Produkt wird mit Trichlormethan 5 extrahiert. Der Trichlormethanextrakt wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 2-Propanon und 2-Propanol in das entsprechende Hydrochlorid überführt. Das Salz wird abfiltriert und aus 2-Propanol umkristallisiert. Ausbeute 32 Teile 2-(3-Chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-7-methansulfonatmonohydrochlorid. 10

Beispiel 37

Gemäß Beispiel 36, jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen 15 der entsprechenden Ausgangsverbindungen, werden die folgenden Methansulfonate erhalten:

2-(1H-Imidazol-1-ylmethyl)-2-(3-methylphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-7-methansulfonat;

20 2-(1H-Imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-7-methansulfonat.

Beispiel 38

Ein Gemisch aus 1,6 Teilen 1H-1,2,4-Triazol, 54 Teilen N,N-Dimethylformamid und 45 Teilen Benzol wird 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen werden 0,78 Teile Natriumhydriddispersion (78 %) zugegeben, und das ganze Gemisch wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

30 Nach der Zugabe von 3,9 Teilen cis-2-(Brommethyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylbenzoat wird das Rühren des Gemisches 16 bis 18 Stunden bei einer Temperatur von 150°C fortgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird dann abgekühlt, in Wasser gegossen und dreimal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte werden zweimal mit Wasser gewaschen, 35 getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausbeute 8,5 Teile cis-

- 1 Cc1nn(Cc2cc(Cl)cc(Cl)c2)oc3ccccc3O1-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]-benzoat.

Ein Gemisch aus 239 Teilen der erhaltenen Verbindung, 200 Teilen 5 50prozentiger Natriumhydroxidlösung, 1500 Teilen 1,4-Dioxan und 300 Teilen Wasser wird 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, in Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. 10 Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches aus Trichlormethan und Methanol (95 : 5 Volumenteile) als Elutionsmittel gereinigt. Die erste Fraktion wird gesammelt, und das Elutionsmittel wird abdestilliert. Ausbeute 89 Teile Cc1nn(Cc2cc(Cl)cc(Cl)c2)oc3ccccc3O1-1,3-dioxolan-4-methanol; F. 15 138,2°C.

Ein Gemisch aus 30,6 Teilen der erhaltenen Verbindung und 75 Teilen Pyridin wird bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise 20 mit 17,2 Teilen Methansulfonylchlorid versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird das Rühren 16 bis 18 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanextrakte werden zweimal mit verdünnter Salzsäure 25 und dann zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches aus Trichlormethan und Methanol (95 : 5 Volumenteile) als Elutionsmittel gereinigt. Die erste Fraktion wird gesammelt, und 30 das Elutionsmittel wird abdestilliert. Ausbeute 21 Teile Cc1nn(Cc2cc(Cl)cc(Cl)c2)oc3ccccc3O1-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]-methansulfonat; F. 99°C.

B e i s p i e l 39

- 35 Ein Gemisch aus 13,2 Teilen 1-(4-Methoxyphenyl)-piperazindihydrochlorid, 5,1 Teilen 1-Butanal, 9 Teilen Natriumacetat und

- 1 30 Teilen Methanol wird bei Raumtemperatur und bei Umgebungsdruck unter Verwendung von 1 Teil Palladium-auf-Holzkohle als Katalysator mit Wasserstoff umgesetzt. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff verbraucht worden ist, wird der Katalysator
- 5 abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und das Produkt ausgefällt. Es wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in einem Gemisch aus Ethanol und 2-Propanol in das entsprechende Hydrochlorid überführt. Durch Zugabe von 2,2'-Oxybispropan wird das Salz ausgefällt.
- 10 Es wird abfiltriert und aus einem Gemisch aus Ethanol und 2,2'-Oxybispropan umkristallisiert. Ausbeute 13,1 Teile (81 % d. Th.) 1-Butyl-4-(4-methoxyphenyl)-piperazindihydrochlorid; F. 214,2°C.

15 B e i s p i e l 40

- Gemäß Beispiel 39, jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Aldehyde oder Ketone, werden die folgenden Verbindungen hergestellt:
- 1-(4-Methoxyphenyl)-4-propylpiperazindihydrochlorid; F. 214,7°C
- 20 1-(4-Methoxyphenyl)-4-(1-methylpropyl)-piperazindihydrochlorid; F. 223,5°C
- 1-(4-Methoxyphenyl)-4-(2-methylpropyl)-piperazindihydrochlorid; F. 220,3°C
- 25 1-(4-Methoxyphenyl)-4-(1-methylethyl)-piperazindihydrochlorid; F. 230,1°C
- 30 1-(4-Methoxyphenyl)-4-(phenylmethyl)-piperazindihydrochlorid; F. 234°C.

B e i s p i e l 41

- Ein Gemisch aus 12,5 Teilen 1-Butyl-4-(4-methoxyphenyl)-piperazindihydrochlorid und 150 Teilen einer 48prozentigen Lösung
- 35 von Bromwasserstoff in Eisessig wird 16 bis 18 Stunden unter

- 1 Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, und
der Rückstand wird mit 2-Propanon digeriert. Die erhaltene Ver-
bindung wird abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Aus-
beute 13,1 Teile (81 % d. Th.) 4-(4-Butyl-1-piperazinyl)-
5 phenolmonohydrobromid; F. 231,9°C.

B e i s p i e l 4 2

Gemäß Beispiel 41, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten
Menge des entsprechenden (4-Methoxyphenyl)-piperazins, werden
10 folgende Verbindungen hergestellt:

4-(4-Propyl-1-piperazinyl)-phenolsesquihydrobromid; F. 241,8°C

4-[4-(1-Methylpropyl)-1-piperazinyl]-phenoldihydrobromid;
F. 230,4°C

15

4-[4-(2-Methylpropyl)-1-piperazinyl]-phenol; F. 179,4°C

4-[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]-phenol; F. 247,4°C

20 4-[4-(Phenylmethyl)-1-piperazinyl]-phenolmonohydrobromid;
F. 264,7°C.

B e i s p i e l 4 3

Ein Gemisch aus 17 Teilen 4-(1-Piperazinyl)-phenoldihydro-
25 bromid, 7 Teilen Kohlensäurechloridethylester, 21 Teilen Ka-
liumcarbonat und 250 Teilen 1,4-Dioxan wird 48 Stunden unter
Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird heiß abfiltriert,
und das Filtrat wird eingedampft. Der feste Rückstand wird in
verdünnter Salzsäure gelöst. Die Lösung wird mit Ammoniumhy-
30 droxid alkalisch eingestellt. Die erhaltene Verbindung wird
abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 3,5 Teile Ethyl-4-(4-
hydroxyphenyl)-1-piperazincarboxylat; F. 168,8°C.

B e i s p i e l 4 4

35 Gemäß Beispiel 43, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten
Menge von 2- oder 3-(1-Piperazinyl)-phenoldihydrobromid, werden

1 folgende Verbindungen hergestellt:

Ethyl-4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazincarboxylat; F. 141,8°C

Ethyl-4-(3-hydroxyphenyl)-1-piperazincarboxylat; F. 123,4°C.

5

B e i s p i e l 4 5

Eine Lösung von 80 Teilen 3-(1-Piperazinyl)-phenoldihydrobromid in 360 Teilen Wasser und 180 Teilen Trichlormethan wird bei einer Temperatur von 10°C unter Rühren portionsweise mit 42
10 Teilen Natriumhydrogencarbonat versetzt. Anschließend werden bei der gleichen Temperatur während 15 Minuten tropfenweise 20 Teile Essigsäureanhydrid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Rühren 3 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen
15 und aus 2-Propanol umkristallisiert. Ausbeute 37 Teile (70 % d. Th.) 1-Acetyl-4-(3-hydroxyphenyl)- piperazin; F. 186,1°C.

B e i s p i e l 4 6

Ein Gemisch aus 12,9 Teilen 4-(1-Piperazinyl)-phenoldihydrobromid, 40 Teilen Ethanol und 50 Teilen Wasser wird unter Rühren mit 12,6 Teilen Natriumhydrogencarbonat versetzt. Anschließend werden bei einer Temperatur von 0°C tropfenweise
20 6,4 Teile Methansulfonylchlorid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Rühren 16 bis 13 Stunden fortgesetzt. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert und in Wasser aufgenommen.
25 Nach dem alkalisch-Einstellen mit einer Natriumhydroxidlösung wird das Produkt 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann über Hyflo filtriert. Nach dem Ansäuern des Filtrats mit Essigsäure wird das ausgefällte Produkt abfiltriert und getrocknet.
30 Ausbeute 2,8 Teile 1-(4-Hydroxyphenyl)-4-(methylsulfonyl)-piperazin; F. 204,9°C.

B e i s p i e l 4 7

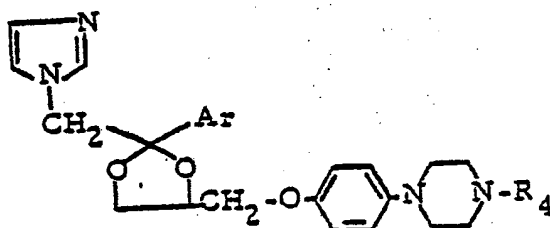
Eine Lösung von 3,6 Teilen N-(4-Hydroxyphenyl)-N-methylacetamid in 100 Teilen Dimethylsulfoxid werden unter Rühren 0,7
35 Teile einer Natriumhydriddispersion (73 %) zugegeben. Das Rühren

- 1 wird bis zur Beendigung des Schäumens fortgesetzt. Nach der Zugabe von 8,4 Teilen cis-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat wird das Gemisch 3 Stunden bei einer Temperatur von 100°C gerührt, dann abge-
- 5 kühlt und in Wasser gegossen. Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanextrakt wird mit verdünnter Natriumhydroxidlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 2-Propanol in das entsprechende Oxalat überführt. Das Salz wird abfiltriert und aus 2-Propanol
- 10 umkristallisiert. Ausbeute 9,2 Teile cis-N-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-N-methylacetamidoxalat (1 : 1); F. 110°C.

Beispiel 48

- 15 Gemäß Beispiel 4, jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Ausgangsverbindungen, werden die folgenden Verbindungen in Form der freien Base oder nach deren Behandeln mit einer entsprechenden Säure in Form des entsprechenden Salzes erhalten:

20



25

Ar	R ₄	Base oder Salz	Isomere	F.
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	2(COOH) ₂ ·C ₂ H ₅ OH	cis	136,7°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	3HCl·H ₂ O	cis	193,6°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	3HCl·H ₂ O	cis	179,8°C

35

Ar	R ₄	Base oder Salz	Isomeres	F.
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH(CH ₃) ₂	3HCl . CH ₃ - CHOH-CH ₃	cis	192,8°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	3HCl . H ₂ O	cis	178,5°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	2 1/2 (COOH) ₂	cis	171,1°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	3HCl . H ₂ O	cis	212,8°C
3-CH ₃ -C ₆ H ₄	CO-CH ₃	(E)-HOOC-CH= CH-COOH	-	162,7°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	base	cis	209°C
3-Cl-C ₆ H ₄	CO-CH ₃	(COOH) ₂	cis	190,9°C

B e i s p i e l 49

Gemäß Beispiel 4, jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Ausgangsverbindungen, werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

cis-4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-2-nitrophenylamin; F. 143,1°C

cis-4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-N-ethylphenylamin; F. 143°C

cis-Ethyl-4-{2-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarboxylatdihydrochlorid; F. 195,4°C

B e i s p i e l 50

Gemäß Beispiel 3, jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Ausgangsverbindungen, werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Ethyl-4-{4-[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarboxylat-

1 (E)-2-succinat (2 : 1); F. 159,9°C

1-Acetyl-4-{4-[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin; F. 171,4°C

5

cis-Ethyl-4-{3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarboxylat; F. 119,5°C

10 cis-1-Acetyl-4-{3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazindihydrobromidmonohydrat; F. 206,5°C.

B e i s p i e l 5 1

15 Gemäß Beispiel 7, jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen eines entsprechenden N-(Hydroxyphenyl)-acetamid, werden folgende Verbindungen hergestellt:

cis-N-{2-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-acetamidnitrat; F. 183,6°C

20

cis-N-{3-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-acetamidnitrat; F. 170,5°C.

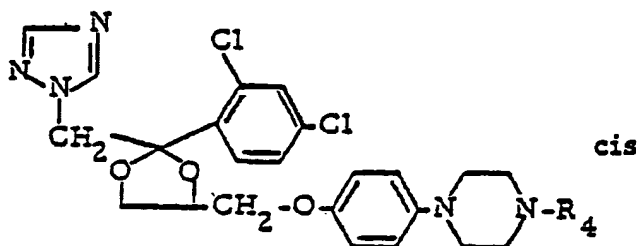
B e i s p i e l 5 2

25 Ein Gemisch aus 2,2 Teilen N-(5-Hydroxy-2-nitrophenyl)-acetamid, 4,2 Teilen cis-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]-methansulfonat, 3 Teilen Kaliumcarbonat und 90 Teilen N,N-Dimethylformamid wird 16 bis 18 Stunden bei einer Temperatur von 120°C gerührt, dann
30 abgekühlt und in Wasser gegossen. Das Produkt wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanextrakte werden zweimal mit Kaliumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 80 Teilen Methanol aufgenommen und dann mit 2 Teilen einer 30prozentigen
35 Natriummethanolatlösung versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde unter Rückfluß gerührt und dann in Wasser gegossen.

- 1 Die organische Schicht wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 2-Propanol in das entsprechende Hydrochlorid überführt. Das erhaltene Salz wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 1,3 Teile (25 % d. Th.) cis-
5 5-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-2-nitrophenylaminmonohydrochlorid; F. 242,9°C.

B e i s p i e l 5 3

Gemäß Beispiel 52, jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen der
10 entsprechenden Ausgangsverbindungen, werden die folgenden Verbindungen hergestellt:



15

R ₄	Base oder Salz	F.
CH ₃	Base	126,1°C
C ₂ H ₅	Base	122,2°C
CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base	115,6°C
CH(CH ₃) ₂	Base	116,3°C
(CH ₂) ₃ -CH ₃	Base	111,4°C
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Base	120,3°C
CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	Base	100,5°C
CO-CH ₃	Base	176,4°C
SO ₂ -CH ₃	Base 1/2H ₂ O	152,1°C
CH ₂ -C ₆ H ₅	Base	107,1°C
C ₆ H ₅	Base	134,1°C

35

ORIGINAL INSPECTED

809831/0964

1

.5

B e i s p i e l 55

20

cis-Methyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazin-carboxylat; F. 134,7°C

25

30

35

1 Beispiel 56

Ein Gemisch aus 1,56 Teilen Propionsäureanhydrid, 4,9 Teilen
cis-1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-
metnyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin, 2 Teilen
5 Kaliumcarbonat und 130 Teilen Dichlormethan wird 2 Stunden bei
einer Temperatur von 10°C gerührt. Nach der Zugabe von Wasser
werden die sich bildenden Schichten getrennt. Die organische
Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und
eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an
10 Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches aus Trichlormethan
und Methanol (97 : 3 Volumenteile) als Elutionsmittel gerei-
nigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt, und das Elutions-
mittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird in einem Gemisch
aus 2,2'-Oxybispropan und 2-Propanol in das entsprechende Hy-
15 drochlorid überführt. Das Salz wird abfiltriert und aus einem
Gemisch aus 2-Propanol und 2,2'-Oxybispropan umkristallisiert.
Ausbeute cis-1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-
1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-4-(1-oxopropyl)-
piperazindihydrochlorid (1,2 Teile); F. 180,9° C.

20

Beispiel 57

Gemäß Beispiel 56, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten
Menge Buttersäureanhydrid, wird die folgende Verbindung her-
gestellt:

25 cis-1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-4-(1-oxobutyl)-piperazin-
dihydrochlorid; F. 177,7° C.

Beispiel 58

30 Ein Gemisch aus 1,34 Teilen 2-Chloressigsäureethylester, 5
Teilen cis-1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-
methyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin, 2,75 Teil-
en Kaliumcarbonat und 45 Teilen N,N-Dimethylformamid wird 1
Stunde bei einer Temperatur von 60°C gerührt. Das Reaktions-
35 gemisch wird in Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan ex-
trahiert. Der Dichlormethanextrakt wird mit Wasser gewaschen,

1 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird
durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines
Gemisches aus Methylbenzol und Ethanol (90 : 10 Volumenteile)
als Elutionsmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden ge-
5 sammelt, und das Elutionsmittel wird abdestilliert. Der ölige
Rückstand wird aus 4-Methyl-2-pentanon umkristallisiert. Die er-
haltene Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute
2 Teile cis-Ethyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-
1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazin-
10 acetat; F. 130,7°C.

B e i s p i e l 5 9

Ein Gemisch aus 1 Teil 2-Chloracetamid, 5 Teilen cis-1-{4-[2-
(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
15 4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin, 2,76 Teilen Kaliumcarbonat und
50 Teilen Dimethylsulfoxid wird 60 Stunden bei Raumtemperatur
gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und mit
Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanextrakt wird mit Was-
ser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der feste
20 Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter
Verwendung eines Gemisches aus Trichlormethan und Methanol
(95 : 5 Volumenteile) als Elutionsmittel gereinigt. Die reinen
Fraktionen werden gesammelt und das Elutionsmittel wird abde-
stilliert. Ausbeute 1,5 Teile cis-4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-
25 2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-
1-piperazinacetamid; F. 150,2°C.

B e i s p i e l 6 0

Eine Lösung von 5 Teilen Ethylamin in 55 Teilen 1,2-Ethandiol
30 wird unter Rühren mit 4,5 Teilen cis-Ethyl-4-{4-[2-(2,4-di-
chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl-
methoxy]-phenyl}-1-piperazinacetat versetzt. Das Gemisch wird
erst 5 Stunden bei einer Temperatur von 40°C und dann weitere
48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch
35 wird in Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Der
Dichlormethanextrakt wird getrocknet, filtriert und einge-

- 1 dampft. Der ölige Rückstand wird aus einem Gemisch aus Ethyl-
acetat und 2,2'-Oxybispropan umkristallisiert. Die erhaltene
Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 3 Teile
cis-4-{4- \int 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
5 1,3-dioxolan-4-ylmethoxy \int -phenyl}-N-ethyl-1-piperazinacet-
amid; F. 117,2°C.

B e i s p i e l 6 1

- Gemäß Beispiel 60, jedoch unter Einsatz einer äquivalenten
10 Menge von Methylamin, wird die nachfolgende Verbindung herge-
stellt:
cis-4-{4- \int 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
1,3-dioxolan-4-ylmethoxy \int -phenyl}-N-methyl-1-piperazinacet-
amidtrihydrochloridmonohydrat; F. 212,2°C.

15

B e i s p i e l 6 2

- Ein Gemisch aus 20,7 Teilen cis-N-{4- \int 2-(2,4-Dichlorphenyl)-
2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy \int -phenyl}-
N-methylacetamidoxalat (1 : 1), 15 Teilen Kaliumhydroxid und
20 160 Teilen 2-Propanol wird 16 bis 18 Stunden unter Rückfluß
gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, in Wasser gegos-
sen und mit Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanex-
trakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und
eingedampft. Der Rückstand wird in Ethanol in das entsprechen-
25 de Oxalat überführt. Das erhaltene Salz wird abfiltriert. Die
entsprechende freie Base wird in üblicher Weise freigesetzt
und aus 1,1'-Oxybisethan auskristallisiert. Ausbeute 9 Teile
(57 % d. Th.) cis-4- \int 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-
ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy \int -N-methylphenylamin; F.
30 118,4°C.

B e i s p i e l 6 3

- Ein Gemisch aus 53,7 Teilen cis-1-Acetyl-4-{4- \int 2-(2,4-di-
chlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
35 4-ylmethoxy \int -phenyl}-piperazin, 4,9 Teilen Natriumhydroxid
und 300 Teilen 1-Butanol wird 16 bis 18 Stunden unter Rück-

- 1 fluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, in Wasser gegossen und mit Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wird zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches aus Trichlormethan und Methanol (95 : 5 Volumenteile), gesättigt mit Ammoniak, als Elutionsmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt, und das Elutionsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird aus 2,2'-Oxybispropan umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 11,7 Teile cis-1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H,1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin; F. 130,6°C.

B e i s p i e l 64

- 15 Ein Gemisch aus 60 Teilen Ameisensäure und 6 Teilen der gemäß Beispiel 63 erhaltenen Verbindung wird 16 bis 18 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, und der Rückstand wird in Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Ammoniumhydroxid alkalisch eingestellt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanextrakte werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches aus Trichlormethan, Hexan und Methanol (45 : 45 : 10 Volumenteile) als Elutionsmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt, und das Elutionsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird aus 4-Methyl-2-pentanone umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 2,5 Teile cis-4-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H,1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarboxydenyd; F. 137,3°C.

B e i s p i e l 65

- 35 Ein Gemisch aus 2,3 Teilen Benzoylchlorid, 7,35 Teilen der gemäß Beispiel 63 erhaltenen Verbindung, 3 Teilen Kaliumcarbonat und 130 Teilen Dichlormethan wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

1 ratur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen,
getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch
Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Ge-
misches aus Trichlormethan und Methanol (95 : 5 Volumenteile)
5 als Elutionsmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden ge-
sammelt, und das Elutionsmittel wird abdestilliert. Der Rück-
stand wird aus 2,2'-Oxybispropan umkristallisiert. Die erhal-
tene Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 1,3
Teile cis-1-Benzoyl-4-{4- \mathcal{L} 2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-
10 triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-7-phenyl}-piper-
azin; F. 140,3°C.

B e i s p i e l 66

Ein Gemisch aus 1,3 Teilen Methansulfonylchlorid, 4,9 Teilen
15 cis-1-{4- \mathcal{L} 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-7-phenyl}-piperazin, 3 Teilen Kalium-
carbonat und 150 Teilen Trichlormethan wird 3 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 100 Teilen Wasser
wird das Rühren 1 Stunde bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die
20 organische Phase wird abgetrennt, getrocknet, filtriert und
eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 4-Methyl-
2-pentanon und 5 Tropfen Wasser digeriert. Durch Zugabe von
2,2'-Oxybispropan wird das Produkt ausgefällt. Es wird abfil-
triert und aus 4-Methyl-2-pentanon umkristallisiert. Ausbeute
25 5 Teile cis-1-{4- \mathcal{L} 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-
methyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-7-phenyl}-4-(methylsulfonyl)-
piperazinmonohydrat; F. 113°C.

B e i s p i e l 67

30 Gemäß Beispiel 66, jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen
der entsprechenden Ausgangsverbindungen, werden die folgenden
Verbindungen hergestellt:
cis-1-{4- \mathcal{L} 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-7-phenyl}-4-(phenylmethylsulfonyl)-
35 piperazin; F. 188,2°C

- 1 cis-1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-4-(phenylmethylsulfonyl)-
piperazinmonohydrat; F. 135,1°C.

5 B e i s p i e l 6 8

- Gasförmiges Ethylenoxid wird 1 Stunde durch ein gerührtes Ge-
misch aus 5 Teilen cis-1-{4-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imida-
zol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin
und 30 Teilen Methanol geleitet, wobei unter Rückfluß erhitzt
10 wird. Das Reaktionsgemisch wird dann eingedampft. Der Rückstand
wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung
eines Gemisches aus Trichlormethan und Methanol (95 : 5 Volumen-
teile) als Elutionsmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen
werden gesammelt, und das Elutionsmittel wird abdestilliert.
15 Der ölige Rückstand wird aus einem Gemisch aus Benzol und Pe-
trolether umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung wird ab-
filtriert und getrocknet. Ausbeute 2 Teile cis-4-{4-[2-(2,4-
dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl-
methoxy]-phenyl}-1-piperazinethanol; F. 146,4°C.

20

- Ein Gemisch aus 5,3 Teilen der erhaltenen Verbindung, 50 Teil-
len Dimethylsulfoxid und 45 Teilen Benzol wird bis zur völligen
Auflösung gerührt und dann mit 0,622 Teilen einer Natrium-
hydriddispersion (76 %) versetzt. Das Gemisch wird bei Raum-
25 temperatur bis zur Beendigung der Gasentwicklung weiter ge-
rührt. Nach der Zugabe von 2,2 Teilen Bromethan wird das Ge-
misch 16 bis 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wer-
den weitere 2 Teile Bromethan in 2 Portionen zugegeben, wo-
bei zwischen den Zugaben jeweils ein Zeitabstand von 2 Stun-
30 den liegt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen
und mit Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanextrakt
wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und einge-
dampft. Der ölige Rückstand wird durch Säulenchromatographie
an Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches aus Trichlor-
35 methan und Methanol (95 : 5 Volumenteile) als Elutionsmittel
gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt, und das

1 Elutionsmittel wird abdestilliert. Der 3lige Rückstand wird aus
4-Methyl-2-pentanon umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung
wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 2,7 Teile cis-1-{4-
/2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
5 4-ylmethoxy/phenyl}-4-(2-ethoxyethyl)-piperazin; F. 140 bis
145,4°C.

Beispiel 69

Ein Gemisch aus 5 Teilen cis-1-Acetyl-4-{4/2-(2,4-dichlor-
10 phenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy/-
phenyl}-piperazin, 1 Teil Lithiumaluminiumhydrid und 90 Teilen
Tetrahydrofuran wird 1 Woche bei Raumtemperatur gerührt. Das
Reaktionsgemisch wird durch schrittweise Zugabe von 1 Teil Was-
ser, 1,5 Teilen einer 50prozentigen Natriumhydroxidlösung und
15 3 Teilen Wasser zersetzt. Der gebildete Niederschlag wird ab-
filtriert, und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird
in Ethanol in das entsprechende Oxalat überführt. Das gebildete
Salz wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 3,7 Teile (56 %
d. Th.) cis-1-{4-/2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-
20 methyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy/phenyl}-4-ethylpiperazin-
oxalat; F. 169,7°C.

Beispiel 70

Ein Gemisch aus 60 Teilen cis-1-Acetyl-4-{4/2-(2,4-dichlor-
25 phenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy/-
phenyl}-piperazin und 400 Teilen 4-Methyl-2-pentanon wird un-
ter Rückfluß erhitzt und mit Aktivkohle behandelt. Die Aktiv-
kohle wird dann abfiltriert und das Filtrat auf eine Tempe-
ratur von etwa 30°C abgekühlt. Das Filtrat wird dann langsam
30 mit 29 Teilen 2-Propanol versetzt und unter Rühren mit gas-
förmigem Chlorwasserstoff gesättigt. Das gebildete Hydrochlo-
rid läßt man in 3 Stunden auskristallisieren. Es wird ab-
filtriert und zweimal aus 2-Propanol umkristallisiert. Aus-
beute 33 Teile cis-1-Acetyl-4-{4-/2-(2,4-dichlorphenyl)-2-
35 (1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy/phenyl}-
piperazindihydrochlorid; F. 219,3°C.

1 B e i s p i e l 7 1

Gemäß Beispiel 36, jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Ausgangsstoffe, werden die folgenden Methansulfonate hergestellt:

- 5 2-(4-Chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-methansulfonat

2-(4-Bromphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-methansulfonat

10

2-(4-Fluorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-methansulfonat

- 15 2-(2,6-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-methansulfonat

2-(2-(1H-Imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-methylphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-methansulfonat

- 20 2-(2-(1H-Imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-chlor-2-methylphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-methansulfonat.

B e i s p i e l 7 2

- 25 Gemäß Beispiel 4, jedoch unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Ausgangsverbindungen, werden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt:

4-2-(3-Chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-N-ethylphenolamin

- 30 4-2-(4-Bromphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-N-ethylphenylamin

N-Ethyl-4-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(3-methylphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy-phenylamin

35

- 1 N-Ethyl-4- $\{2-(1H\text{-imidazol-1-ylmethyl})-2-(4\text{-methoxyphenyl})-1,3\text{-dioxolan-4-ylmethoxy}\}$ -phenylamin
- 4- $\{2-(2,4\text{-Dichlorophenyl})-2-(1H\text{-}1,2,4\text{-triazol-1-ylmethyl})-1,3\text{-dioxolan-4-ylmethoxy}\}$ -N-ethylphenylamin
- 5 N- $\{4-2-(3\text{-Chlorophenyl})-2-(1H\text{-imidazol-1-ylmethyl})-1,3\text{-dioxolan-4-ylmethoxy}\}$ -phenyl $\}$ -acetamid
- 10 N- $\{4-2-(4\text{-Bromphenyl})-2-(1H\text{-imidazol-1-ylmethyl})-1,3\text{-dioxolan-4-ylmethoxy}\}$ -phenyl $\}$ -benzamid
- Ethyl- $\{4-2-(1H\text{-imidazol-1-ylmethyl})-2-(3\text{-methylphenyl})-1,3\text{-dioxolan-4-ylmethoxy}\}$ -phenyl $\}$ -carbamate
- 15 N- $\{4-2-(1H\text{-Imidazol-1-ylmethyl})-2-(4\text{-methoxyphenyl})-1,3\text{-dioxolan-4-ylmethoxy}\}$ -phenyl $\}$ -4-fluorbenzamid
- N- $\{4-2-(2,4\text{-Dichlorophenyl})-2-(1H\text{-}1,2,4\text{-triazol-1-ylmethyl})-1,3\text{-dioxolan-4-ylmethoxy}\}$ -phenyl $\}$ -acetamid
- 20 1- $\{2-(3\text{-Chlorophenyl})-4-4-(1\text{-pyrrolidinyl})\}$ -phenoxymethyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl $\}$ -1H-imidazol
- 1- $\{2-(4\text{-Bromphenyl})-4-4-(1\text{-piperidinyl})\}$ -phenoxymethyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl $\}$ -1H-imidazol
- 25 1- $\{2-(3\text{-Methylphenyl})-4-4-(1\text{-pyrrolidinyl})\}$ -phenoxymethyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl $\}$ -1H-imidazol
- 1- $\{2-(4\text{-Methoxyphenyl})-4-4-(1\text{-piperidinyl})\}$ -phenoxymethyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl $\}$ -1H-imidazol
- 30 1- $\{2-(2,4\text{-Dichlorophenyl})-4-4-(1\text{-pyrrolidinyl})\}$ -phenoxymethyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl $\}$ -1H-1,2,4-triazol
- 35

1 1-{2-(2,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(1-piperidinyl)-phenoxyethyl]-
1,3-dioxolan-2-ylmethyl}-1H-1,2,4-triazol

5 4-{4-[2-(3-Chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxo-
lan-4-ylmethoxy]-phenyl}-morpholin

4-{4-[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(3-methylphenyl)-1,3-
dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-morpholin

10 4-{4-[2-(1H-Imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-
dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-morpholin

15 4-{4-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-morpholin.

20

25

30

35